



**TRABAJO FIN DE GRADO:
BIOMARCADORES SALIVALES COMO
INDICADORES DEL DOLOR**

Proyecto de Investigación

SALIVARY BIOMARKERS AS A PAIN INDICATORS



Universidad Autónoma de Madrid – Facultad de Medicina – Grado de Enfermería

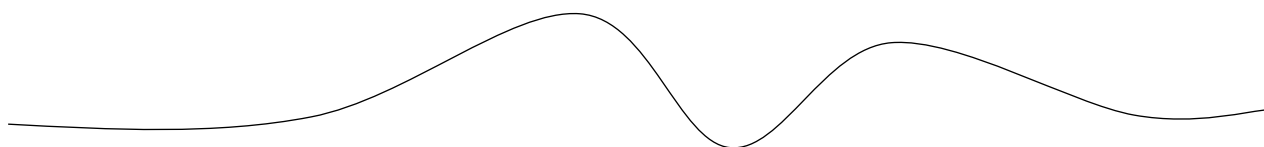
Sección Departamental de Enfermería

Curso 2018-2019

**AUTORA: YAJAIRA LISSETH TORRES SÁNCHEZ
TUTORA: DOCTORA MARÍA FRANCISCA CANO ABAD**

“Esta es una historia sencilla, pero no es fácil contarla. Como en una fábula, hay dolor.
Y, como una fábula, está llena de maravillas y de felicidad”

Giorgio Cantarini, *La Vida es Bella*.



Índice

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	5
DOLOR	5
PACIENTES	6
BIOMARCADORES	8
MUESTRA DE SALIVA COMO MEDIO DE VALORACIÓN OBJETIVA	12
MEDICIÓN SUBJETIVA DEL DOLOR (ESCALAS) {19}	13
2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO DEL PROYECTO E HIPÓTESIS	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	25
5. CONCLUSIONES.....	26
IMPACTO CIENTÍFICO Y/O SOCIO – ECONÓMICO	26
IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA	26
PROPUESTA NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	27
6. AGRADECIMIENTOS.....	27
7. BIBLIOGRAFÍA	28
8. ANEXOS.....	32
I. Puntuación de la Escala de Coma de Glasgow {7}.....	32
II. Escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS) {8}	32
III. The Critical – Care Pain Observation Tool (CPOT).....	33
IV. Expresión facial en CPOT {19}	34
V. Behavioral Pain Scale (BPS)	34
VI. Consentimiento informado {25}.....	35
VII. Pautas de perfusión perineural continua y endovenosa continua en el tratamiento del dolor intenso postoperatorio de cirugías ortopédicas {22}.....	37

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En las últimas décadas, el dolor ha sido considerado como la 5ª constante vital. A pesar de las diversas escalas y métodos que existen para su valoración, resulta complicado valorar el grado de dolor en algunos casos y en muchas otras termina siendo infra o sobrevalorado, lo cual puede ser crucial en pacientes de estado crítico. Aunque sea un dato subjetivo, se puede abordar desde un punto de vista objetivo si se tiene en cuenta su componente fisiológico.

OBJETIVO: Evaluar la posible correlación entre biomarcadores salivales (sTNF α RII, Testosterona salival, Alfa-amilasa salival, Cromogranina A salival y cortisol salival) y las escalas de dolor más usadas (CPOT, Critical Care Pain Observation Tool – Herramienta de observación del dolor de cuidados críticos, y BPS, Behavioural Pain Scale - Escala Comportamental del Dolor) en pacientes que se encuentran en unidades post-quirúrgicas y de cuidados críticos.

MATERIAL Y MÉTODO: Se propone un estudio de tipo cuantitativo, analítico, longitudinal, observacional y retrospectivo. El diseño experimental a seguir será el estudio de casos y controles.

RESULTADOS: Los resultados que se obtengan del presente proyecto serán analizados por el equipo de investigación. Se espera que se continúe estudiando la relación de ambas variables en el ámbito hospitalario para así poder ponerlo en práctica.

PALABRAS CLAVE: biomarcadores, dolor, escalas, valoración, saliva.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the last decades, pain has been considered as the fifth vital sign of a person. Although various scales and methods exist for its rating, it's difficult to rate the degree of such pain in some instances and in many others, it ends up being under or overvalued, which can be key in critically ill patients. Even though it is a subjective fact, it can be addressed in an objective point of view if its physiological component is taken into account.

OBJECTIVE: In order to evaluate the possible correlation between salivary biomarkers (sTNF α RII, salivary Testosterone, salivary Alfa-amylase, salivary Cromogranine A and salivary cortisol) and the most used pain scales (CPOT, Critical Care Pain Observation Tool, and BPS, Behavioural Pain Scale) in patients that are in post-surgical units and critic care ones.

MATERIAL AND METHOD: A quantitative, analytical, longitudinal, observational and retrospective study is proposed. The experimental design which will be followed, will consist on case and controls studies.

RESULTS: The results obtained during the present project will be analyzed by the research team. The relationship of both variables in the hospital sector is expected to continue to be studied so as to implement it.

KEYWORDS: biomarkers, pain, scales, assessment, salivary

1. INTRODUCCIÓN

DOLOR

Una de las definiciones del dolor más aceptada es la del IASP (International Association for Study of Pain) que lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño actual o potencial en los tejidos, o descrito como tal daño” {1}.

Existen diferentes clasificaciones del dolor en función de {2}:

La **duración** que presente:

- Agudo o de corta duración, está normalmente asociado a un daño tisular, somático o visceral. Es un tipo de dolor que produce alteraciones fisiopatológicas en diferentes órganos y sistemas debido al estado de estrés neuroendocrino que se origina. Se concibe como un mecanismo biológico protector y de alarma. Generalmente suele remitir al actuar sobre la causa si no hay ninguna complicación añadida {3}.
- Crónico o de duración mayor a 3 o 6 meses. Como suele ser por una causa crónica, no cede al actuar sobre la misma.

El **origen** o la **causa**:

- Neuropático, causado por un estímulo a nivel del sistema nervioso central o una alteración de los nervios periféricos.
- Nociceptivo, propio de la activación de los nociceptores, variable en intensidad y gravedad en función del estímulo.
- Psicógeno, asociado a causas o alteraciones psíquicas.

La **localización**:

- Somático, relacionado con la estimulación a nivel de la piel, el sistema musculoesquelético o vascular.
- Visceral, es decir, debido a una lesión o alteración de las vísceras. Suele ser profundo y mal localizado ya que muchas veces irradia a zonas más alejadas de la causa.

El **curso**: continuo, permanece durante el día sin cesión o alivio alguno, todo lo contrario, al irruptivo.

La **intensidad**, es decir, en función de su interferencia en las actividades diarias: leve, moderado y severo.

La **sensibilidad al tratamiento**, según su respuesta al tratamiento farmacológico.

El dolor puede tener diversas presentaciones y solaparse entre ellas, cambiando de un tipo a otro. Una de las clasificaciones más relevantes es la primera. Este trabajo se realiza bajo el concepto de **dolor agudo** debido a ciertas características como la posible actuación para tratarlo, su corta duración y su fácil representación en los biomarcadores {3}.

PACIENTES

En el presente trabajo se ha empezado teniendo en cuenta a aquellos pacientes que se encuentren en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) o de Cuidados Post-Quirúrgicos (UCPQ) y que presenten dolor agudo {4}.

El estado de sedación en el que se encuentran puede enmascarar el dolor sin proporcionarle ningún alivio puesto que no todos los sedantes tienen propiedades analgésicas {4}. Con esto también es necesario hacer mención a uno de los principales puntos que hay que tener en cuenta a la hora de valorar el dolor y es que la incapacidad de comunicarlo, no indica una falta de este.

En los pacientes críticos o postquirúrgicos, el dolor que presentan puede desencadenar ciertos mecanismos perjudiciales para su estabilidad como, por ejemplo: ascenso de la actividad simpática, activación del sistema renina-angiotensina, alteración del sueño, náuseas y/o vómitos, entre otros. El tratamiento inadecuado del dolor en estos casos puede generar un trastorno de estrés postraumático en el paciente {4}.

Tabla 1: Comparación entre los pacientes de la UCI y los de la UCPQ.

	UCI {5}	UCPQ
Porcentaje	El 30% de los pacientes presentan dolor y más del 50% durante la realización de ciertos cuidados diarios.	Más del 50% presenta dolor moderado – severo en las primeras 24 horas {6}.
Complicaciones de no valorar el dolor adecuadamente	Puede generar un estado de inestabilidad hemodinámica, respiratoria o metabólica.	Afecta principalmente a la calidad de vida, la recuperación y puede aumentar las posibles complicaciones asociadas. {6}
Escalas más utilizadas	Numeric Rating Scale (NRS), Behavioural Pain Scale (BPS) y Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). La que más se usa en el dolor postoperatorio es la CPOT.	
Limitaciones de estas escalas	Escala de Coma Glasgow (ECG) ¹ ≤3 o Escala de Sedación – Agitación de Richmond (RASS) ² -5. No se puede clasificar bien la gravedad	
Problemas presentes asociados que impiden el uso correcto de las escalas	Delirium, déficit cognitivo, daño cerebral, inconsciente o incapacidad de comunicarse. Estado de sedación.	Incapacidad de comunicarse adecuadamente. Bajo efecto de sedación de operación.

¹ Escala de Coma de Glasgow (ECG): “es una escala neurológica que tiene como objetivo proporcionar una manera confiable y objetiva de registrar el estado consciente de una persona, tanto para la evaluación inicial como para la continua del paciente, que tiene un valor especial de predecir el resultado final” {7}. Véase Anexo 1.

² Escala de Sedación – Agitación de Richmond (RASS): es una escala con gran utilidad en pacientes quirúrgicos y no ya que permite conocer el nivel de sedación o agitación que pueda presentar el paciente {8}. Véase Anexo 2.

Debido a la amplia variedad de pacientes que se pueden encontrar en estas dos unidades, sobre todo las complejas patologías de base que pueden presentar, y por tanto los diversos factores externos que se debería tener en cuenta a la hora de realizar la propuesta de este trabajo, se plantea enfocarse en las cirugías que presentan un dolor más intenso que se muestra en la literatura: la ortopédica mayor (cirugía artroscópica de hombro, de mano y codo, y *Hallux Valgus* abierto, osteotomías, artroplastias) y la cirugía abdominal (colecistectomía laparoscópica, cirugía de hemorroides, hernia de hiato laparoscópica y eventración) {9}. En un estudio realizado en Suecia se observó que los pacientes procedentes de una operación ortopédica mayor ocupaban el puesto de la especialidad quirúrgica con más reingresos por dolor {10}. En este trabajo se propone centrarse en los pacientes del primer grupo, de **cirugía ortopédica mayor**. Se descarta el segundo grupo debido a las posibles complicaciones que podría tener a nivel gastrointestinal y en relación con la propia cirugía.

Hay que tener en cuenta que en los pacientes procedentes de operaciones quirúrgicas se puede diferenciar 3 tipos de dolores {11}:

- En reposo, siendo de grado moderado, con buena respuesta al tratamiento (opiáceos y AINE) y tarda horas y/o días en reducirse.
- En movimiento, puesto que afecta indirectamente a la herida. En los pacientes que se ha seleccionado se dará sobre todo en los cambios posturales, inicio de la deambulación y la sedestación. Suele ser de grado moderado, no responde bien a los opiáceos y tarda tiempo en disminuir.
- A la ligera o profunda estimulación (mecánica o térmica) alrededor de la herida quirúrgica en relación con el estado de alodinia e hiperalgesia que presentan alrededor de la zona.

BIOMARCADORES

También conocido como *marcadores biológicos*, “son alteraciones celulares, bioquímicas o moleculares que se pueden medir y evaluar objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” {12}.

Los biomarcadores tienen múltiples usos en relación con la detección temprana de la enfermedad, su progresión, pronóstico y respuesta al tratamiento que se use para la misma {13}.

La principal clasificación que se utiliza los divide entre los de exposición y los de enfermedad. Los primeros, se usan para detectar o conocer los factores de riesgos y los segundos más bien para realizar cribados, diagnósticos y monitorizar el curso de la enfermedad {13}.

Desde el punto de vista fisiológico, el dolor genera un estado de estrés en las personas que provoca la activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS). Por este motivo, las principales rutas que se desencadenan son aquellas relacionadas con el SNS. Teniendo en cuenta la fisiopatología del dolor, cuando el estímulo doloroso llega al tallo cerebral, se desencadena una serie de respuestas denominadas suprasegmentarias en el tálamo e hipotálamo que provocan alteraciones a nivel circulatorio (aumenta la tensión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco), respiratorio (inicio de hiperventilación que terminará en hipoventilación, además de bronquio constricción refleja), aumenta el tono muscular esquelético y produce una hiperreactividad endocrino-metabólica (aumento de secreción de catecolaminas, hormonas catabólicas como glucagón, ACTH, ADH, cortisol, renina, angiotensina y aldosterona, disminuyen los niveles de insulina y testosterona) {3}.

El proceso de secreción salival está regulado por el sistema nervioso autónomo, por una parte, el simpático se implican en la secreción de proteínas salivales y por otra parte el parasimpático de la cantidad de saliva. Las 3 principales glándulas que se encargan de ello son las parótidas, submandibular y sublingual. En condiciones estimulantes, las parótidas contribuyen a más del 50% del total de la saliva producida {14}.

Como biomarcadores más relacionados con el estrés, son los siguientes {15}:

- **Cortisol salival:**

Es el biomarcador más utilizado para los estados afectivos en pacientes de todas las edades. El estrés físico tiene un pequeño impacto en los niveles de este. Además, no se ve afectado por la cantidad de saliva que se excreta y es resistente a la degradación por enzimas y por el frío {16}.

Es de los menos afectados por la temperatura externa. Sin embargo, el efecto de otros fármacos (tratamiento con inhibidores de 5 fosfodiesterasa amplía la

respuesta del cortisol), otras enfermedades, el sexo (las mujeres mayores presentan un nivel de cortisol más elevado) y el ritmo circadiano sí que modifican sus niveles.

Alcanza el pico máximo a los 20 minutos de un suceso estresante.

- **Alfa amilasa salival (AAs)**

Presenta una relación directa con la respuesta aguda a un estado de estrés (incluyendo también el físico) tanto en niños como en adultos.

Esta tampoco se ve afectada por la cantidad de saliva que se secrete. Además, presenta una gran sensibilidad ante un evento estresante, el pico ocurre a los 2 -3 minutos del acontecimiento estresante.

La edad no se muestra como un factor influyente. Sin embargo, existe una gran diferencia entre ambos sexos, los hombres presentan un nivel de AAs más alto que las mujeres.

- **Cromogranina A salival (CgA)**

Esta proteína no solo muestra la relación directa con el estrés en personas sanas, sino que también puede representar un estado afectivo en personas con enfermedades crónicas. Tiene un cierto impacto el estrés físico en sus niveles.

Una de las mayores ventajas que presenta es el tiempo que transcurre entre un evento estresante y el pico de secreción, que es de 60 minutos.

Los niveles CgA salival se ven afectados por enfermedades orales y el ritmo circadiano.

- **Inmunoglobulina A salival (IgA)**

Aunque muchos estudios la ven como un potente marcador de estrés, existen otros autores que ponen en duda esta relación.

La contaminación oral y la cantidad de saliva secretada afectan importantemente a los niveles de esta. Por otra parte, debido a que presenta una vida media larga, resulta complicado poder evaluar su relación en tiempo real.

- **Factor de necrosis tumoral soluble – receptor alfa II salival (sTNF α RII)** es otro posible biomarcador de dolor recientemente conocido del que se sabe poco, como por ejemplo que sus niveles disminuyen cuando hay dolor agudo neuropático {16}.

- **Testosterona salival** es una hormona que se ve afectada por diferentes factores como por ejemplo el ciclo menstrual, la edad y el sexo. Se ha estudiado y demostrado la relación directa que existe entre los niveles de testosterona salival

y el estrés que podría contribuir a disminuir la intensidad del dolor. Sin embargo, no se ha establecido una relación directa con el dolor {17}.

La literatura refleja que el efecto del ciclo menstrual no es significativo en los niveles de estos posibles biomarcadores {16}. Por otra parte, es necesario tener en cuenta las posibles variables ambientales como la temperatura y la humedad que pueden afectar a la correcta medición de estos biomarcadores. En 2017 se realizó un estudio en el que se controló estas variables mediante una cámara de ambiente controlado y se detectó que, en la sTNF α RII, ASS y la testosterona el grado de reproducibilidad habían mejorado, todo lo contrario que en el cortisol salival {12}.

Tabla 2: Comparación de factores externos que influyen en los biomarcadores

	Cantidad de flujo salival excretado	T ^a externa	Edad	Sexo	Ritmo circadiano	Pico máximo	Reproducibilidad en ambiente controlado
Cortisol salival	No	No	Si	Sí	Sí	20 min.	No
AAs	No	-	-	Si de base	No	2-3min	Si
CgA	-	-	-	-	Si	60min	-
IgA	Si	Si	-	-	-	T _{1/2} larga	No
Testosteron a salival	-	-	Si	Si	Si	-	Si
sTNFαRII	-	Si	Si	Si	-	-	Si

Las casillas que presentan “-” significa que no se tiene información

En el estudio realizado por Ruano Pequeño P. y colaboradores, 2018, también se muestran los valores normales que adquieren el cortisol salival, la AAS, la testosterona salival y el sTNF α RII bajo condiciones de ambiente controlado en 34 sujetos sanos. Toman dos muestras de saliva separadas como mínimo de 24h entre estas {12}.

Tabla 3: Valores basales de los biomarcadores {12}

Biomarcadores	1ª muestra Concentración $\bar{x} \pm DT$	2ª muestra Concentración $\bar{x} \pm DT$	Unidades de medida
Cortisol	7,79 ± 2,06	7,11 ± 1,70	($\mu g/dl$)
AAs	42,76 ± 32,17	61,15 ± 42,72	(U/ml)
Testosterona salival	112,17 ± 55,43	104,62 ± 61,37	(ng/ml)
sTNFαRII	106,28 ± 139,35	105,19 ± 136,43	(pg/Dl)

De este modo, se elige para este trabajo los siguientes posibles biomarcadores del dolor: **sTNF α RII**, **Testosterona salival**, **AAs** y **cortisol salival**. A pesar de que la literatura muestra la baja reproductibilidad que presenta el cortisol salival bajo un ambiente controlado, es uno de los más conocidos y representativos del dolor. Debido a la vida media larga que presenta la IgA y a la falta de información sobre el valor normal de la CgA, no se han seleccionado para este trabajo.

MUESTRA DE SALIVA COMO MEDIO DE VALORACIÓN OBJETIVA

Existen diversas escalas y métodos para valorar el dolor: conductuales, de autoevaluación, autoinformes, fisiológicas, etc. Poder medirlo objetivamente mediante una muestra de saliva analizando los niveles de ciertos biomarcadores, es una forma alternativa no invasiva, no dolorosa y además una de las que más fácil que se puede recoger {15}.

Hay ciertos aspectos a tener en cuenta, se recomienda tomar la muestra después de 6h de ayuno ya que puede afectar los niveles de cortisol, en el caso de que se pretenda medir los niveles de IgA salival el paciente no tiene que haber bebido alcohol en las últimas 24h o más, la cafeína también puede afectar a la alfa amilasa salival así como el tabaco y por último no se deben lavar los dientes en las últimas 2h por la posible contaminación con sangre pero sí que se pueden y deberían enjugarse 10 min antes {15}.

Los métodos que se pueden elegir para recoger la muestra de saliva {15}:

- Con un cotonete dental en el caso que necesitemos de poca cantidad de fluido como es en el caso de medir el cortisol y la alfa amilasa salival.
- Mediante un pequeño tubo de plástico o un catéter de succión en el que se recoja la muestra en un tubo, aunque es más invasivo, y se pone en peligro las membranas

mucosas sobre todo en niños recién nacidos. Además, se podría contaminar con sangre, no está aconsejado.

- Utilizando una microesponja de hidrocélulosa (Sorbettes) que ha resultado ser exitosa.
- Mediante una “eye spears” que mide 2cm de largo y 1 cm de ancho, la literatura lo muestra como el instrumento más seguro, menos estresante y efectivo teniendo un éxito del 85%. Empleado también en prematuros.
- Otra técnica es el método de secreción pasiva, por el cual solo se deja que fluya la saliva por un tubo, sin estimulación alguna, para luego ser analizado {16}.

Hay que tener en cuenta que la cantidad de saliva que produce un adulto es de 500 – 1500ml/día, con un flujo sin estimular de 0,5ml/min y de 6 – 7 ml/min bajo estimulación. Por otra parte, cabe mencionar que el 95 – 98% está compuesta de agua junto con minerales, electrolitos, enzimas, etc. Presenta un pH de 6 – 7 {18}. De este modo se elige como método para recoger las muestras de saliva el de secreción pasiva por ser el menos invasivo y eficaz.

El flujo salival se puede ver afectado por la hipersalivación en relación con alteraciones neurológicas, el reflujo gastro – esofágico y uso de ciertos fármacos (los que activan el SNP, miorelajantes, antiepilépticos, antipsicóticos e hiperhidratación) o por la hiposalivación debido al uso de fármacos que irrumpen la acción de la acetilcolina y/o patologías como el síndrome de Sjögren {18}.

MEDICIÓN SUBJETIVA DEL DOLOR (ESCALAS) {19}

Las dos escalas más utilizadas en este tipo de pacientes para la valoración del dolor son las siguientes: **CPOT** (Critical Care Pain Observation Tool – Herramienta de observación del dolor de cuidados críticos) y **BPS** (Behavioural Pain Scale - Escala Comportamental del Dolor). Hay que tener en cuenta que ambas escalas proporcionan la existencia de dolor o no, pero no el grado/intensidad de este y que su validez se ve afectada cuanto más profundo es el grado de sedación.

La CPOT, desarrollada por Gélinas y col., 2006, ha sido aprobada por la Asociación Americana de Enfermeras de Cuidados Críticos. Está compuesta por 4 categorías comportamentales (expresión facial, movimientos corporales, tensión muscular, conformidad con el ventilador si estuviese intubado o verbalización para los que no estén

intubados). Cada uno de estos ítems se puntúa de 0-2, teniendo un total de 0-8 puntos. En base a la literatura, el punto de corte es 2-3 y una puntuación >2 indica la existencia de dolor. Véase Anexo III y IV.

La segunda mencionada, BPS, desarrollada por Payen y col., 2001, con el fin de valorar el dolor en aquellos pacientes inconscientes y con ventilación mecánica. Esta se divide en 3 tipos de comportamiento: expresión facial, movimiento de las extremidades superiores y conformidad con la ventilación. La puntuación total es de 3 (no dolor)-12. Hay autores que consideran dolor cuando BPS \geq 6 y dolor severo >7. Véase Anexo V.

Elementos contextuales para destacar

Uno de los hechos más recientes (Año 2017) y reveladores en relación con este trabajo fin de grado se describe a continuación. Durante la celebración del XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Oftalmológica, Amanda Vázquez y Eva María Sobas fueron premiadas al mejor proyecto de investigación. El trabajo de estas dos enfermeras del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) consiste en “cuantificar el dolor mediante biomarcadores presentes en la saliva de los pacientes”.

A pesar de la previa existencia de estudios sobre los biomarcadores estresantes como la alfa-amilasa o el cortisol salival que se han llevado a cabo desde los años 90, con este acontecimiento se hace más visible la gran utilización de los biomarcadores y su posible aplicación en diferentes áreas profesionales.

2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO DEL PROYECTO E HIPÓTESIS

Actualmente, la literatura nos muestra que el dolor agudo más frecuente es el postoperatorio y se presenta con mayor intensidad en cirugías ortopédicas mayores entre otras. Hay que tener en cuenta que este tipo de dolor suele estar acompañado de otros síntomas postquirúrgicos como alteraciones neuroendocrinas sistémicas, aumento de la coagulabilidad, afectación de la respuesta inmune, activación del SNS con toda su repercusión a nivel respiratorio y cardíaco, presencia de náuseas y/o vómitos que suponen un efecto negativo en el bienestar del paciente, los recursos económicos y en la susceptibilidad a padecer otras complicaciones graves. De este modo, existe no solo la obligación ética de tratarlo sino también razones fisiopatológicas puesto que puede

desencadenar más complicaciones como, por ejemplo: alteraciones metabólicas (acidosis secundarias, cambios en el flujo sanguíneo, hipermetabolismo, etc.), cardiovasculares y respiratoria, prolongar el estado de estrés de la cirugía y poner en riesgo el estado de salud del paciente. Si el dolor se trata adecuadamente, tanto la recuperación como la deambulaci3n se van a ver favorecidas {3,9}.

Otro aspecto importante en relaci3n con la valoraci3n del dolor es la disfunci3n cognitiva que se da en un 20% de los pacientes postquir3rgicos debido a diversas causas como el uso de opi3ceos y sedantes, la hipoxemia postoperatoria y las alteraciones del sue1o. Esta disminuci3n del estado cognitivo junto con los efectos de la sedaci3n y los relajantes musculares pueden enmascarar el dolor y por tanto dificultar su valoraci3n mediante el uso convencional de las escalas {3,9}.

Desde el punto de vista econ3mico, un inadecuado manejo del dolor supone el aumento de la estancia hospitalaria y de los reingresos inesperados. Si adem3s deriva en un s3ndrome de dolor cr3nico postoperatorio los costes ser3n mucho m3s elevados. La calidad asistencial tambi3n se ve afectada puesto que est3 relacionada con el tiempo de estancia hospitalaria. Por otra parte, la presencia de dolor agudo postoperatorio implica una limitaci3n en el paciente a la hora de realizar sus actividades b3sicas de la vida diaria, su movilizaci3n y rehabilitaci3n postoperatoria, con lo cual se ve afectada su vida laboral lo que a su vez aumenta los costes indirectos {9}.

A la hora de valorar las funciones corporales m3s b3sicas de un sujeto, el dolor ha sido considerado como la 5^a constante vital. Teniendo en cuenta esto y todo lo mencionado en este trabajo, se puede decir que juega un papel muy importante tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios. Cabe mencionar que los profesionales de enfermer3a, al estar “a pie de cama” de los pacientes, son los responsables de llevar a cabo una valoraci3n y control del dolor adecuado y continuo. Poder realizar una valoraci3n lo m3s completa y adecuadamente posible, nos permite brindar cuidados de calidad.

El estudio de los biomarcadores salivales en relaci3n con el dolor es relativamente nuevo, por lo que no se ha encontrado datos en pacientes de UCPQ y UCI. Debido a este motivo, en este trabajo se propone llevar a cabo un estudio de caso – control para conocer la correlaci3n que existe entre los biomarcadores salivales seleccionados (sTNF α RII, Testosterona salival, AAs y cortisol salival) y las escalas m3s usadas (CPOT y BPS) en pacientes procedentes de cirug3as ortop3dicas mayores (cirug3a artrosc3pica de hombro,

de mano y codo, y *Hallux Valgus* abierto, osteotomías, artroplastias). Como objetivos secundarios se proponen los siguientes:

- Conocer el grado de asociación entre los biomarcadores salivales seleccionados y las escalas de dolor comúnmente usadas en estas unidades.
- Proporcionar más información sobre esta innovadora y actual forma de medir y tratar el dolor.
- Aminorar la sobre o infravaloración del dolor y sus consecuencias en estos pacientes.

Como hipótesis de investigación o alternativa, H_1 , se plantea que los biomarcadores salivales seleccionados anteriormente sí se correlacionan con las escalas de dolor mencionadas en los pacientes elegidos. Por otra parte, en la hipótesis nula, H_0 , lo que se sugiere es que no existe dicha correlación entre ambas variables y por tanto no se puede hacer uso de los biomarcadores como una aproximación objetiva del dolor en dichos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPOLOGÍA DE ESTUDIO

Para cumplir con el objetivo de nuestro proyecto, se propone realizar un estudio de tipo cuantitativo, analítico, longitudinal, observacional y prospectivo. Se tomará una 1ª muestra salival y se valorará subjetivamente con ambas escalas el dolor en una situación basal. La 2ª valoración objetiva y subjetiva se realizará después de un procedimiento que sea doloroso. Además, se realizará una 3ª evaluación tras la administración de la analgesia pautada.

Se pretende realizar un abordaje cuantitativo del dolor desde el punto de vista objetivo y subjetivo, realizando 3 observaciones: la 1ª antes de un procedimiento doloroso, la 2ª tras la realización de este y la 3ª tras la aplicación del tratamiento farmacológico. En estas observaciones se tomará una muestra de saliva mediante la cual se conocerán los valores de dichos biomarcadores (sTNF α RII, Testosterona salival, AAs y cortisol salival) y se podrá comprobar su relación con las escalas de valoración subjetiva del dolor (CPOT y BPS).

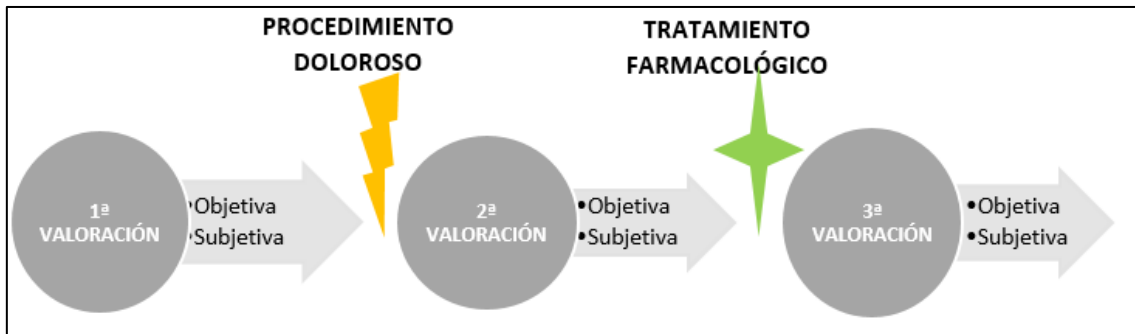


Figura 1. Esquema del estudio antes – después (Fuente: elaboración propia)

ÁMBITO DE ESTUDIO, POBLACIÓN Y MUESTRA

El estudio pretende llevar a cabo en el **Hospital Universitario de La Paz** por su relación directa con la Universidad Autónoma de Madrid y el reconocimiento de su **especialidad de cirugía ortopédica y traumatología** como la 2ª mejor a nivel nacional {20}. El ámbito del estudio que se propone son las **Unidades de Cuidados Postquirúrgicos** de la especialidad nombrada anteriormente y la unidad de análisis son los pacientes a los cuales se les haya realizado alguna **operación ortopédica mayor** de las que se menciona a continuación: cirugía artroscópica de hombro, de mano y codo, y *Hallux Valgus* abierto, osteotomías y artroplastias.

Como criterios de inclusión que se usarán:

- Pacientes procedentes del tipo de cirugía mencionada anteriormente.
- Edad >18 años.
- Pacientes Escala de Glasgow ≤ 3 o RASS -5 (como limitación en el uso de las escalas CPOT y BPS).
- También se admitirán a los pacientes intubados.

Como criterios de exclusión

- Pacientes exentos de los factores ya mencionados que afectan a la hiper e hiposalivación.
- También se descartarán aquellos pacientes que sufran de alguna enfermedad de las encías por la posible contaminación de sangre en la muestra que pueda haber.
- Pacientes que padece xerostomía por la imposibilidad de recoger muestra de saliva.

Se recomienda llevar a cabo un muestreo del tipo probabilístico por conglomerados del tipo monoetápico para poder garantizar la representatividad de la muestra.

Para el cálculo del tamaño muestral se tendrá en cuenta el número de casos de cada cirugía recogida en la última memoria del hospital del año 2017 {21}:

- Procedimientos sobre hombro, codo y antebrazo → 542
- Procedimientos sobre pie y dedos del pie → 291
- Otros procedimientos de sistema musculoesquelético y tejido conectivo → 269
- Sustitución articulación cadera → 495
- Sustitución articulación rodilla → 466

En total se realizaron un total de 2.063 casos de este tipo de cirugía durante el año 2017. En función de estos datos, se prosigue al cálculo aproximado de número de sujetos necesario a incluir en la muestra para que así sea representativa. Para ajustar el tamaño muestral a las pérdidas, se tomará como porcentaje de pérdida el 12,46% calculado a partir de los datos que se muestran en la memoria {04}:

- Intervenciones quirúrgicas programadas con hospitalización → 14.353
- Intervenciones quirúrgicas suspendidas → 1.789

$$N = n \cdot \left(\frac{1}{1-R} \right) \quad N = 2063 \cdot \left(\frac{1}{1-0,1246} \right) \approx 2357 \text{ sujetos}$$

De modo que el número de sujetos que se estima para la realización de este proyecto es de **2.357 pacientes**.



Figura 2. Niveles de población del trabajo (Fuente: Elaboración propia)

VARIABLES

Se define las siguientes variables para el estudio:

Variable dependiente, valoración subjetiva convencional del dolor medida con las escalas más adecuadas en este tipo de pacientes: **CPOT y BPS**. Es del tipo cuantitativa, ordinal, discreta y de razón en el caso de la CPOT y de intervalo en la BPS.

Variable independiente, valoración objetiva del dolor mediante el análisis de los valores que adquieren los **biomarcadores salivales** relacionados con estados de estrés que a su vez se relacionan con el dolor (sTNF α RII, Testosterona salival, AAs y cortisol salival). Conforman un tipo de variable cuantitativa, ordinal, de intervalo y continua.

Variables extrañas para tener en cuenta en el desarrollo y en la conclusión del proyecto son las siguientes:

- Sexo: variable cualitativa, dicotómica y nominal.
- Edad: variable cuantitativa, ordinal, de intervalo y discreta.
- Cirugía procedente: variable cualitativa, politómica y nominal.
- Hora del día en que se toma la muestra: variable cuantitativa, ordinal, de intervalo y continua.
- Presencia o no de ciclo de menstruación: variable cualitativa y dicotómica, nominal.
- Flujo salival: variable cuantitativa, ordinal, de intervalo y continua.
- Tratamiento analgésico: variable cualitativa, politómica y nominal
- Tipo de patología de base: variable cualitativa, politómica y nominal
- Tratamiento farmacológico cotidiano: variable cualitativa, politómica y nominal
- Variables del entorno (Temperatura y humedad): variable cuantitativa, ordinal, de intervalo y continua

INSTRUMENTOS

Será necesario explicar el presente proyecto al paciente y/o familiar y tener firmado el *consentimiento informado*, Véase Anexo VI para que pueda ser partícipe del mismo. Se recomienda hacer este paso una vez el paciente haya salido de la operación.

Para la recogida de información se establecerá un número de identificación del paciente, que se pegará con una pegatina en el tubo y en la hoja de las escalas CPOT y BPS añadiendo además el día y la hora en que se realice ambos procedimientos.

Se utilizará un cuaderno de trabajo en el que se recogerán los siguientes datos:

- Edad
- Sexo
- Tipo de cirugía procedente
- Tratamiento analgésico pautado, en el caso de este tipo de cirugías ortopédicas suele ser {22}:

Tabla 4. Tratamiento analgésico según tipo de operación {22}.

Tipo de cirugía	Tratamiento analgésico postquirúrgico
De la mano y del codo	Analgesia multimodal sistémica: AINE ± Paracetamol ± Opiáceo Para el dolor intenso: <ul style="list-style-type: none"> - Infusión perineural supra – infraclavicular o axilar continua, <i>Véase Anexo VII</i> - Infusión endovenosa continua, <i>Véase Anexo VII</i>
Del pie y tobillo	Analgesia multimodal sistémica: AINE ± Paracetamol ± Tramadol <ul style="list-style-type: none"> - Infusión continua ciática poplíteo - Infusión continua nervio tibial a nivel del tobillo - Infusión endovenosa continua
Del hombro	Para el dolor intenso: <ul style="list-style-type: none"> - Infusión perineural continua - Infusión endovenosa continua

	<ul style="list-style-type: none"> - Analgesia multimodal sistémica: AINE ± Paracetamol ± Opiáceo (Tramadol)
De la rodilla	<p>Analgesia multimodal sistémica: AINE ± Paracetamol ± Opiáceo</p> <p>Infusión perineural femoral continua</p> <p>Infusión endovenosa continua</p> <p>Infiltración de heridas quirúrgicas ± inyección intraarticular de anestésicos locales ± morfina</p>

- Para el dolor severo la pauta analgésica que recomienda la Guía sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio es la siguiente {18}:
 - Dexketoprofeno 50mg/8h I.V ó 25mg/8h/V. O
 - Paracetamol 1g/6h → I.V/V. O
 - Tramadol 1mg/kg/8h → I.V/V. O

- Otras patologías de base
- Tratamiento farmacológico de uso cotidiano
- Presencia de menstruación y etapa en la que se encuentra
- Hora de última comida
- Variables ambientales: Temperatura y humedad

En relación con la recogida de saliva y la manipulación de las muestras, los instrumentos que se van a necesitar:

- Tubo: se recomienda que sea del material menos absorbente para que la concentración de la saliva no se vea afectada, en este caso de polipropileno ultra – puro {18}.
- Cronómetro para el cálculo del flujo salival.
- Guantes estériles.
- Para el análisis de los biomarcadores salivales se especifica a continuación el material necesario en función de la literatura revisada: “sTNF α RII (Quantikine, Human sTNFRII/TNFRSF1B Immunoassay), Testosterona salival (Kit de

inmunoensayo enzimático DGR testosterone), AAs (Kit de ensayo α -amilasa especialmente diseñada y validados para la medición de la actividad α -amilasa salival) y Cortisol salival (kit de inmunoensayo enzimático DGR Salivary Cortisol ELISA)”.

Las escalas CPOT y BPS en papel o documento Word para anotar las puntuaciones que se obtenga.

La 1ª muestra de saliva y valoración del dolor se realizará tras la operación quirúrgica una vez se tenga firmado el consentimiento informado, puesto que tras la cirugía el paciente se encuentra aún sedoanalgesiado y por tanto estos valores se corresponderían al estado basal del paciente tras la operación. En función de la operación y del paciente, este podrá empezar a realizar cambios posturales con ayuda por lo que tras estos procedimientos se recomienda realizar la 2ª evaluación o en el caso de que nos refiera dolor también. Una vez administrado el tratamiento analgésico que precise, se procedería a tomar la 3ª muestra y valoración, para así poder analizar los valores que toman esos biomarcadores salivales una vez tratado el dolor y si se corresponde con la existencia o no de dolor según las escalas.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

En el presente estudio se analizarán datos cuantitativos, como la puntuación de las escalas de valoración del dolor, los valores de los biomarcadores salivales recogidos, la edad, la hora del día en que se realiza la evaluación y el flujo salival; y datos cualitativos, como el sexo, tipo de operación quirúrgica, presencia o no de ciclo menstrual, patología de base, tratamiento farmacológico habitual y tratamiento analgésico. De esta forma, se realizarán dos tipos de estudios estadísticos: descriptivo y analítico.

En el estudio descriptivo, por una parte, se realizará una tabla de frecuencias (absolutas y relativas) con todos los datos cualitativos de los participantes y después junto con la edad y la hora en que se realicen las 3 evaluaciones se analizarán las medidas prototípicas de estas mismas estableciendo las medidas de tendencias central (media muestral y mediana). Por otra parte, con los resultados cuantitativos de los biomarcadores y las puntuaciones de las escalas, se obtendrá la mediana, desviación estándar, Intervalo de Confianza (IC) del 95%, el rango intercuartílico y la media \pm desviación típica (DT).

H₁ = los biomarcadores salivales seleccionados sí se correlacionan con las escalas de dolor mencionadas en los pacientes elegidos.

H₀ = no existe dicha correlación entre los valores de los biomarcadores salivales y la puntuación de las escalas en estos pacientes.

El estudio analítico se abordará desde el contraste de la hipótesis de investigación (H₁) y la hipótesis nula (H₀). Con esto se podrá verificar si los resultados entre ambas escalas tienen algún tipo de relación y por tanto si los biomarcadores son buenos indicadores del dolor en este tipo de pacientes. Como las variables que se quieren estudiar son cuantitativas, la prueba paramétrica que se usará es la correlación de Pearson. Por último, el valor de $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto, a pesar de hacer uso de una técnica indolora, se requiere de seres humanos como participantes para el mismo, y por ello antes de llevarlo a cabo se precisará de la aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación Clínica de la Comunidad de Madrid. Con este procedimiento se pretende garantizar el cumplimiento de la Declaración de Helsinki {23} y los principios bioéticos del Código Deontológico de la Enfermería Española {24}. En este trámite se analizarán los riesgos, costos y beneficios, así como la privacidad y confidencialidad, los requisitos científicos y protocolos de investigación y toda la normativa bioética de la enfermería. Con los resultados que se logre obtener en este proyecto se espera beneficiar a los pacientes que sufren dolor agudo postquirúrgico, seguir mejorando la calidad de los cuidados que se brindan y además continuar con esta línea de investigación en otras unidades.

Al comité se le aportará además del mismo trabajo, el documento de Consentimiento Informado {25} que deberá ser firmado por los participantes, *Véase Anexo VI*. Los nombres y apellidos de los pacientes serán suprimidos para así cumplir con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal RD 15/1999 {26}. Como se había especificado anteriormente, para la identificación de los sujetos se utilizará de un número de identificación.

TEMPORALIZACIÓN Y CRONOGRAMA

A continuación, se presentarán y describirán las diferentes etapas que se llevarán a cabo en el presente proyecto desde la aprobación por parte del Comité de ética hasta la recogida y análisis de información. La recogida de datos y toma de muestras y valoración a los sujetos seleccionados se realizará durante 1 año por las posibles pérdidas que pueda haber. Tras estos meses, se empezará con el análisis de la información recogida.

Tabla 5: Cronograma

Etapas	Actividad
Noviembre 2019 – Diciembre 2019	Adquisición de las herramientas necesarias para la realización del proyecto
De Enero 2020 a Diciembre 2020	Postcirugía Consentimiento informado y recogida de datos personales del paciente
	Toma de la primera muestra basal
	Tras maniobra dolorosa Toma de la 2ª muestra tras dolor
	Tras administración de analgesia Toma de la 3ª muestra de dolor
Enero 2021 – Febrero 2021– Marzo 2021 – Abril 2021	Análisis de los datos recogidos durante esos dos meses

PRESUPUESTO ECONÓMICO

Para la estimación del coste del estudio, se tendrá en cuenta que con los 2.357 sujetos aproximados sobre los que se va a realizar el proyecto, se tomarán 3 muestras de saliva, formando un total de 7.071 muestras en total.

- Tubo de extracción de sangre/cilíndrico/de polipropileno/EDTA: una caja de 100 unidades 12.50 E como se necesitarían 28.284 tubos (7071 x 4), se tendría que comprar 283 cajas aproximadamente, haciendo un total de 3.537,5 euros
- 5 cronómetro digital: 2.95euros x 5 = 14,75
- Quantikine, Human sTNFRII/TNFRSF1B Immunoassay, Kit de inmunoensayo enzimático DGR testosterone, Kit de ensayo α -amilasa especialmente diseñada y validados para la medición de la actividad α -amilasa salival y el Kit de inmunoensayo enzimático DGR Salivary Cortisol ELISA: no se puede acceder.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones que puede presentar este estudio son en relación con la tipología de estudio y los instrumentos que se necesiten:

- La puesta a punto de este tipo de biomarcadores supone un nuevo reto en el manejo del dolor al igual que introducir un parámetro biológico y objetivo como indicador del mismo. El uso de biomarcadores salivales como indicadores del dolor en pacientes que sufren dolor agudo post – quirúrgico es relativamente nuevo y la falta de información previa puede ser dificultar la continuidad del estudio.
- Este estudio presenta una muestra heterogénea puesto que pretende realizar medidas en poblaciones con edades dispares y patologías diversas lo que puede complicar la interpretación de los datos. Por este motivo, aunque no se realice un análisis exhaustivo de las variables extrañas, se tendrán a la hora de concluir el estudio.
- El tiempo para la puesta en marcha del método de extracción y validación del método analítico. Dado que la permanencia en este tipo de unidades hospitalarias es variable, se establece como curso temporal para medir los biomarcadores un máximo de 2 días post – cirugía. Se estima que la toma de muestras se llevará a cabo durante 1 año.
- El presupuesto que se estima para este proyecto, material necesario para la toma de muestras y kits de ELISA para las determinaciones de los biomarcadores salivales, asciende a 50.000 euros.

5. CONCLUSIONES

IMPACTO CIENTÍFICO Y/O SOCIO – ECONÓMICO

El logro de los objetivos mencionados en el presente proyecto de investigación supondrá un gran avance en el manejo del dolor. En otras palabras, conociendo los valores de estos biomarcadores salivales, se podrá valorar adecuadamente aquellos dolores que habitualmente son medidos mediante escalas. Con ello también se pretende evitar el sesgo de error que presentan estos métodos convencionales, debidos principalmente a la subjetividad.

Este tipo de valoración objetiva puede resultar beneficioso en pacientes que no puedan verbalizar la sensación dolorosa (personas intubadas, con bajo nivel de consciencia, alto grado de sedación, etc.).

Si se consigue un buen tratamiento del dolor, evitando la infra o subvaloración del mismo y adecuando la pauta farmacológica al grado de dolor, no solo se disminuirían los riesgos de las posibles complicaciones añadidas que puedan aparecer, sino que además la recuperación del paciente se vería favorecida siendo más rápida. Esto a su vez, supone una reducción en los costes de permanencia de los hospitales y un uso apropiado de los recursos farmacológicos.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

Con los resultados obtenidos a partir de este proyecto, se aportará tablas que relacionen los valores de los biomarcadores con el tratamiento farmacológico a seguir. De este modo, la práctica clínica se agilizará de modo sustancial y se podrá llevar a cabo un tratamiento adecuado y una buena práctica clínica.

Se espera que este novedoso método de valoración del dolor se empiece a utilizar en un futuro no muy lejano para que así tanto los pacientes como los profesionales sanitarios se beneficien del mismo.

En un principio, se recomienda el uso conjunto de este método con las escalas normalmente usadas, para que así se complementen y permitan brindar unos cuidados de calidad.

PROPUESTA NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Este nuevo uso de los biomarcadores salivales como indicadores del dolor conforma una línea de investigación novedosa en sí misma. Con este estudio se pretende continuar con el análisis de esta misma para poder ampliar los conocimientos e información que se tiene.

A pesar de que en este trabajo se aborda el tema en pacientes adultos, se propone seguir con la investigación en la población pediátrica por los múltiples beneficios que podría aportar. En este tipo de pacientes que presentan un riesgo de vulnerabilidad propio, ya que se encuentra en el periodo de crecimiento y desarrollo humano, resultaría de gran utilidad y muy beneficioso tener un adecuado manejo del dolor mediante esta forma objetiva y eficaz en pacientes de la UCI pediátrica, UCI neonatal y/o REA pediátrica.

Resultaría interesante continuar con esta temática de investigación en otro tipo de pacientes que presenten otras patologías, tipo de dolor diferente (crónico, neuropático) y/o otras alteraciones.

6. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis padres, Glendis y Geovanny, y a mis hermanos, Franklin y Fabricio, por todo su esfuerzo y el gran apoyo que me han dado durante estos 4 años de carrera. A parte, a mi compañera Sandín por animarme a empezar el proyecto de investigación.

A continuación, quiero dar las gracias a la Dra. Cano Abad por tutorizarme el Trabajo Fin de Grado y acompañarme en esta nueva experiencia para mí. Gracias por haberme orientado desde un principio con el tema que más se acoplaba a mis intereses y motivarme durante todo el proceso a hacerlo de la forma más completa posible, así como aportándome correcciones, propuestas de mejora y apoyo.

También me agradecería hacer una mención especial a las profesoras y profesionales que conforman el grado de Enfermería, ya que la elaboración de este trabajo no hubiera sido posible sin las enseñanzas, tanto teóricas como prácticas, que me han brindado.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. IASP, 1994. Part III: (pp 209-214). Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, ISAP Press, Seattle, 1994. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
2. Del Arco J. Curso Básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. Elsevier. Enero 2015; 29 (1): 5-50. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacologia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-dolor-tema-X0213932415727485>
3. Pérez T. Castañeda J. Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos. Rev Cubana. 2012; 11 (1): 19-26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182012000100004
4. Montealegre Gómez D. C. Retos para enfermería en el cuidado de personas con dolor: una forma de humanización. Rev Cuid. 2014; 5(1):679-688. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2216-09732014000100012&lng=en&nrm=iso&tlng=es
5. Gélinas C. Pain assessment in the critically ill adult: recent evidence and new trends. Intensive and Critical Care Nursing. 2016 Jun; 34: 1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0964339716000215>
6. Pérez-Guerrero A. C., Aragón M. C. y Torres L. M. Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos? Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2017 Feb; 24 (1): 1-3. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462017000100001
7. Ling S.F. G. Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury. Goldman's Cecil Medicine. 24 th ed. 2012; 2: Págs.: 2252 – 2257. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/glasgow-coma-scale>
8. Rojas – Gambasica J.A., Valencia – Moreno A., Nieto – Estrada V. et al. Validación transcultural y lingüística de la escala de sedación y agitación Richmond al español. Revista Colombiana de Anestesiología. 2016; 44(3): Págs.:

- 218 – 223. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334716300326>
9. López Álvarez S., López Gutiérrez A. y Vázquez Lima. ¿Qué necesitamos conocer acerca del dolor agudo postoperatorio? En ASECMMA (Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria). Claves para optimizar el tratamiento del dolor agudo postoperatorio domiciliario en cirugía ambulatoria. Madrid: Inspira Network; 2017. Págs.: 5-25. Disponible en: https://www.asecma.org/publicaciones_libros.aspx
 10. López Álvarez S., López Gutiérrez A., Zaballos García M. et al. Estado actual del dolor postoperatorio en cirugía ambulatoria. En ASECMMA (Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria). Recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. 2ª ed. Madrid: Inspira Network; 2012. Págs.: 17 – 24. Disponible en: https://www.asecma.org/publicaciones_libros.aspx
 11. López Álvarez S., López Gutiérrez A., Zaballos García M. et al. Valoración del dolor en cirugía ambulatoria. En ASECMMA (Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria). Recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. 2ª ed. Madrid: Inspira Network; 2012. Págs.: 27 – 33. Disponible en: https://www.asecma.org/publicaciones_libros.aspx
 12. Ruano Pequeño P. Diferencias inter-individuales y variabilidad inter-sesión de potenciales biomarcadores de dolor en sujetos sanos bajo condiciones de ambiente controlado. Valladolid. Universidad de Valladolid. 2018. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/30414>
 13. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. NeuroRX. 2004 Apr; 1(2): 182 – 188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC534923/#r3>
 14. Nater U.M., Rohleder N. Salivary Alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. Psychoneuroendocrinology. 2009 May; 34 (4): 486-496. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249160>
 15. Obayashi K. Salivary mental stress proteins. Clinica Chim Acta. 2013 Oct; 425: 196-201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23939251>
 16. Sobas E.M., Reinoso R., Cuadrado-Asensio R. et al. Reliability of potential pain biomarkers in the saliva of the healthy subjects: inter-individual differences and

- intersession variability. Plos One. 2016 Dic; 11 (12): 1-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5132231/>
17. Choi J.C., Chung M.I., Lee Y.D. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia*. 2012 Oct; 67 (10): p. 1146-1151. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22804789>
 18. Sánchez Martínez P. M. La saliva como fluido diagnóstico. *Ed Cont Lab Clín*. 2013; 16: 93 – 108. Disponible en: <http://www.seqc.es/download/tema/7/3324/561759028/840334/cms/tema-8-la-saliva-como-fluido-diagnostico.pdf/>
 19. Kotfis K. Zegan – Baranska M, Szydlowski L. et al. Methods of pain assessment in adult intensive care unit patients – Polish versión of the CPOT (Critical Care Unit Observation Tool) and BPS (Behavioral Pain Scale). *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017; 49(1): 66- 72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28362033>
 20. Universidad Autónoma de Madrid. La UAM en los Medios – Noticias. 2016. Disponible en: http://www.uam.es/UAM/Hospital-La-Paz-23_16/1446726953352.htm?language=es&pid=1242649910548
 21. Hospital Universitario La Paz. El Hospital – Memoria 2017. Madrid: 2017. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142399368017&language=es&pagina=HospitalLaPaz%2FPage%2FHPAZ_contenidoFinal
 22. López Álvarez S., López Gutiérrez A., Zaballos García M. et al. Pautas analgésicas según procedimiento a nivel hospitalario y domiciliario. En ASECMMA (Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria). Recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. 2ª ed. Madrid: Inspira Network; 2012. Págs.: 67 – 82. Disponible en: https://www.asecma.org/publicaciones_libros.aspx
 23. Centro de Documentación de Bioética. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Navarra: 2013 May; 1 – 7.
 24. Organización Colegial de Enfermería (España). Código deontológico de la enfermería española. CODEM 1989.
 25. Comité de ética de la Investigación. Contenido que se debe incluir en la Hoja de Información y en el documento de solicitud de consentimiento en investigaciones

que impliquen intervenciones, utilización de muestras humanas o tratamiento de datos en seres humanos. Instituto de Salud Carlos III. España: 2018 Sep. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/Comite-etica-Investigacion.shtml>

26. Ministerio de Justicia. RD 15/1999 Ley de Protección de datos de carácter personal. En: Jefatura de Estado, ed. Boletín Oficial del Estado 298. 1ª ed. Madrid: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 1999. Págs.: 43088 – 43099.

8. ANEXOS

I. Puntuación de la Escala de Coma de Glasgow {7}

BEST EYE RESPONSE	BEST VERBAL RESPONSE	BEST MOTOR RESPONSE
1 = No eye opening	1 = No verbal response	1 = No motor response
2 = Eye opening to pain	2 = Incomprehensible sounds	2 = Extension to pain
3 = Eye opening to verbal command	3 = Inappropriate words	3 = Flexion to pain
4 = Eyes open spontaneously	4 = Confused	4 = Withdrawal from pain
	5 = Oriented	5 = Localizing pain
		6 = Obeys commands

To calculate the score, sum the numbers from each of the three columns.

Existen 3 grados de gravedad de traumatismo craneoencefálico: leve (13 – 15 puntos), moderado (9 – 12 puntos) y grave (3 – 8 puntos).

II. Escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS) {8}

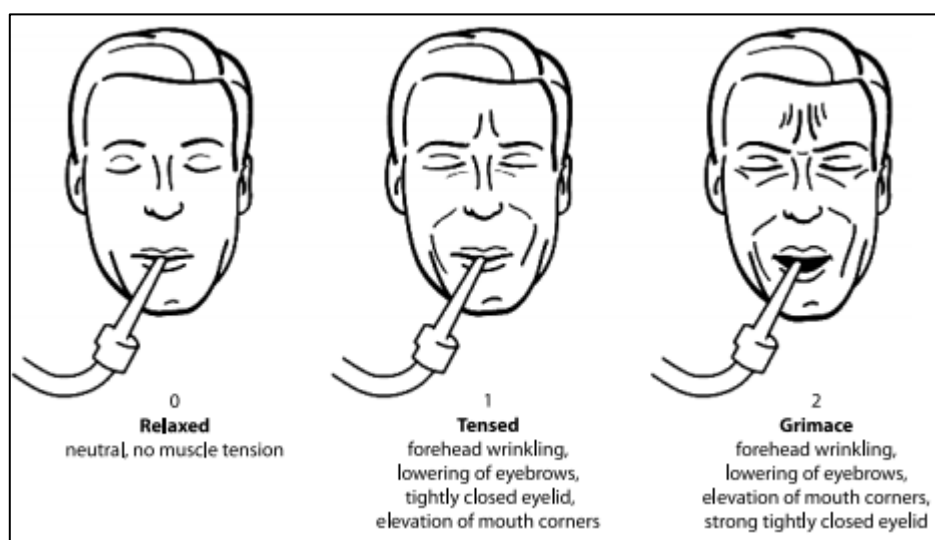
Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitated	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

III. The Critical – Care Pain Observation Tool (CPOT)

Indicator	Description	Score	
Facial expressions	No muscle tension observed	Relaxed, neutral	0
	Presence of frowning, brow lowering, orbit tightening and levator contraction or any other change (e.g. opening eyes or tearing during nociceptive procedures)	Tense	1
	All previous facial movements plus eyelid tightly closed (the patient may present with mouth open or biting the endotracheal tube)	Grimacing	2
Body movements	Does not move at all (doesn't necessarily mean absence of pain) or normal position (movements not aimed toward the pain site or not made for the purpose of protection)	Absence of movements or normal position	0
	Slow, cautious movements, touching or rubbing the pain site, seeking attention through movements	Protection	1
	Pulling tube, attempting to sit up, moving limbs/thrashing, not following commands, striking at staff, trying to climb out of bed	Restlessness/Agitation	2
Muscle tension	No resistance to passive movements	Relaxed	0
Evaluation by passive flexion and extension of upper limbs when patient is at rest or evaluation when patient is being turned	Resistance to passive movements	Tense, rigid	1
	Strong resistance to passive movements or incapacity to complete them	Very tense or rigid	2
Compliance with the ventilator (intubated patients)	Alarms not activated, easy ventilation	Tolerating ventilator or movement	0
	Coughing, alarms may be activated but stop spontaneously	Coughing but tolerating	1
OR	Asynchrony: blocking ventilation, alarms frequently activated	Fighting ventilator	2
Vocalization (extubated patients)	Talking in normal tone or no sound	Talking in normal tone or no sound	0
	Sighing, moaning	Sighing, moaning	1
	Crying out, sobbing	Crying out, sobbing	2
Total			0–8

Gélinas C., Fillion L., Puntillo K.A., et al. Validation of the critical – care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006; 15 (4): 420 – 427. Disponible en: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/15/4/420.short>

IV. Expresión facial en CPOT {19}



V. Behavioral Pain Scale (BPS)

Item	Description	Score
Facial expression	Relaxed	1
	Partially tightened (e.g., brow lowering)	2
	Fully tightened (e.g., eyelid closing)	3
	Grimacing	4
Upper limb movements	No movement	1
	Partially bent	2
	Fully bent with finger flexion	3
	Permanently retracted	4
Compliance with mechanical ventilation	Tolerating movement	1
	Coughing but tolerating ventilation for the most of time	2
	Fighting ventilator	3
	Unable to control ventilation	4

BPS score ranges from 3 (no pain) to 12 (maximum pain)

Payen J.F., Bru O., Bosson J.L., et al. Assessing pain critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med. 2001;29 (12): 2258 – 2263. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801819>

VI. Consentimiento informado {25}

Hoja de consentimiento informado

Título del proyecto:

“BIOMARCADORES SALIVALES COMO INDICADORES DEL DOLOR”

Centro: Hospital Universitario de La Paz

Objetivo del estudio: evaluar la posible correlación entre biomarcadores salivales (sTNF α RII, Testosterona salival, Alfa-amilasa salival, Cromogranina A salival y cortisol salival) y las escalas de dolor más usadas (CPOT, Critical Care Pain Observation Tool – Herramienta de observación del dolor de cuidados críticos, y BPS, Behavioural Pain Scale - Escala Comportamental del Dolor).

Entiendo que mi participación en el estudio consiste en permitir que se tome una muestra de saliva mediante un método no invasivo e indoloro, firmar este consentimiento informado y autorizar el acceso a datos de la historia clínica relevantes para el presente proyecto.

Entiendo y acepto que los riesgos para mi persona son nulos o mínimos en relación con el método de recogida de muestra de saliva.

Soy consciente de que no existen beneficios directos sobre mi persona ni tampoco remuneración económica.

Nombre del participante:

Nombre de la persona que proporciona información y la hoja de consentimiento informado:

1. Declaro que he leído la presente hoja del Consentimiento Informado.
2. Se me ha entregado una copia de este Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos del mismo.

3. He contado con el tiempo y la oportunidad para realizar preguntas y plantear las dudas que tenía. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
4. Se me ha asegurado que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.
5. El consentimiento lo otorgo de manera voluntaria y sé que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento del mismo, por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

DOY

NO DOY

Mi consentimiento para la participación en el estudio propuesto

DOY

NO DOY

Mi consentimiento para la anonimización de mis muestras

DOY

NO DOY

Mi consentimiento para la incorporación de las muestras a la Colección/Biobanco

DESEO

NO DESEO

Conocer los datos relevantes para la salud

Firmo por duplicado, y guardo una copia

Fecha:

Firma del participante:

“Hago constar que he explicado las características y el objetivo del estudio genético y sus riesgos y beneficios potenciales a la persona cuyo nombre aparece escrito más arriba. Esta persona otorga su consentimiento por medio de su firma fechada en este documento”.

Fecha:

Firma del Investigador o la persona que proporciona la información y la hoja de consentimiento:

VII. Pautas de perfusión perineural continua y endovenosa continua en el tratamiento del dolor intenso postoperatorio de cirugías ortopédicas {22}.

Infusión perineural continua				
Tipo	Anestésico local	Pautas		
Flujo continuo variable	Levobupivacaína 0,125%	Flujo basal máximo 8 ml/h	Flujo basal mínimo 3 ml/h	
ACP	Ropivacaína 0,2%	Basal 3-5 ml/h	Bolos 3 ml	Intervalo 30-60 min
<i>Complemento:</i> Dexketoprofeno 50 mg/8 h/i.v. ó 25 mg/8 h/v.o. <i>Rescate:</i> Paracetamol 1 g i.v./v.o. <i>Si persiste EVA > 4:</i> Tramadol 1 mg/kg i.v. /v.o.				
Infusión endovenosa continua				
Tipo	Fármacos	Pautas		
Flujo continuo variable	Dexketoprofeno 1 mg/ml	Flujo basal máximo 8 ml/h	Flujo basal mínimo 3 ml/h	
ACP	Tramadol 0,5-1 mg/ml	Flujo basal 4-5 ml/h	Bolus 3 ml	Intervalo 30-60 min
<i>Complemento:</i> Paracetamol 1 g /6 h/ i.v. ó v.o.				