EFICACIA DE LA ANESTESIA LIBRE DE OPIACEOS FRENTE A LA ANESTESIA CONVENCIONAL EN LA CIRUGIA COLORRECTAL LAPAROSCOPICA

Unai Ortega Mera

Director de tesis

Dr. Vicente Portugal Porras

Facultad de Medicina y Enfermería

AGRADACEMIENTOS

La culminación de esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo, la confianza y la generosidad de muchas personas. A todas ellas deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, cuya guía científica, rigor metodológico y capacidad de acompañamiento han sido fundamentales para avanzar en cada etapa del proceso. Su compromiso y disponibilidad han enriquecido no solo este trabajo, sino también mi forma de entender la investigación.

A los revisores de este trabajo por su rigor y dedicación en la revisión de esta tesis, por sus valiosas orientaciones y consejos a lo largo de todo el proceso

A mis compañeros y compañeras de servicio, por su apoyo, su colaboración desinteresada y por crear un entorno profesional en el que es posible crecer, aprender y compartir. Su implicación ha sido clave para que este proyecto pudiera desarrollarse en condiciones óptimas. A todos los compañeros de quirófano por su profesionalidad y dedicación con el paciente, y por su paciencia e interés durante la recogida de datos.

A los pacientes que participaron en el estudio, por su confianza y por permitir que la investigación avance en beneficio de la comunidad. Sin su generosidad, este trabajo no tendría sentido.

A mi familia, por su paciencia, su comprensión y su apoyo incondicional. Por acompañarme incluso en los momentos de mayor exigencia y recordarme siempre la importancia de la constancia y la serenidad.

Finalmente, agradezco a las instituciones que han respaldado este proyecto (Osakidetza, Biobizkaia), facilitando los recursos, la infraestructura y el marco ético necesarios para su realización.

A la EHU (Euska Herriko Unibertsitatea) por brindarme la oportunidad de desarrollar este proyecto de investigación y por su espíritu de formación académica y humana

A todas las personas que, de una u otra manera, han contribuido a que este camino llegue a buen puerto, gracias.

Índice

ABREVIATURAS **9**
INFORMACIÓN GENERAL **11**
1.- ANTECEDENTES **14**
1.1.- CONTEXTO HISTÓRICO 14
1.2.- ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA NOCICEPTIVO 16
1.3. SISTEMA SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO DURANTE RESPUESTA A LA NOCICEPCIÓN. 20
1.4.- BLOQUEO DE LA ACCIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA 21
1.4.1.- Bloqueo analgésico opioide: 21
1.4.2.- Ketamina 23
1.4.3.- Lidocaína 24
1.4.4.- Magnesio 26
1.4.5.-Dexmedetomidina 27
1.4.6.-ANTI-INFLAMATORIOS 28
2.- JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS **33**
2.1.- Justificación 33
2.2.- Hipótesis 34
3.- METODOLOGÍA **37**
3.0 Itinerario Investigador 37
3.1. Tipo Diseño 38
3.2. Periodo de Estudio 38
3.3. Población de Estudio 38
3.4. Criterios de Selección 38
3.5 Proceso de aleatorización 40
3.6 Criterios de finalización o interrupción del estudio 40
4.- DETERMINACIÓN DE LA MUESTRA Y MUESTREO **42**
5.- DESCRIPCIÓN CIENTÍFICA DE LAS VARIABLES **44**
5.1. Variable Principal 44
5.2 Variables Secundarias 44
6.- DESCRIPCIÓN DEL MANEJO CLÍNICO Y PLAN DE ESTUDIO **49**
6.1. Visita de pre-intervención quirúrgica en consulta de preanestesia: reclutamiento de pacientes y asignación de tratamiento 49
6.2. Visita de intervención quirúrgica: INTRAOPERATORIO 52
6.3. Visita de seguimiento: INGRESO EN UNIDAD DE REANIMACIÓN: POSTOPERATORIO INMEDIATO 53

6.4. Visitas de seguimiento: INGRESO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 54
PLANTA DÍA +0 54
PLANTA DÍA +1 55
PLANTA DÍA +2 55
6.5. Visita Final: CONSULTA TELEFÓNICA 56
7.- PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN 58
8.- SEGURIDAD 60
8.1. Definiciones 60
8.2. Manejo de los Acontecimientos Adversos / Reacciones adversas 62
8.3. Procedimientos para la notificación de AAG 63
8.4. Notificación expeditiva de RAGIs a Autoridades Sanitarias/CEIs 63
9.- GESTIÓN Y RECOGIDA DE DATOS 65
9.1 Identificación de los Datos Fuente 65
9.2 Garantía de Calidad de los Datos 65
9.3 Gestión de Datos 66
10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO 69
11.- RESULTADOS 72
11.1 Características Sociodemográficas 73
11.2. Intraoperatorio 75
11.2.1 Medicación administrada 75
11.2.2 Variables hemodinámicas 77
11.2.3 Tendencias hemodinámicas intraoperatorias 80
11.2.4 Fluidoterapia y hemoterapia 85
11.2.5 Criterios de retirada 86
11.2.6 Tiempos quirúrgicos 87
11.2.7 Variables quirúrgicas 87
11.3.- Reanimación 88
11.3.1 Variables hemodinámicas y respiratorias 88
11.3.2 Tendencias hemodinámicas 91
11.3.3 Medición de Dolor postoperatorio 94
11.4.-Evolución en Planta 100
11.4.1 Día 0 100
11.4.2 Día 1 102
11.4.3 Día 2 105
11.4.4 Dia 3 107

11.4.5 Tendencia de Evolución del dolor en planta..... 110
11.5.- Tabla Encuesta Telefónica..... 112
12.- DISCUSION..... 115
13.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... 143
14.- CONCLUSIONES..... 147
15.- BIBLIOGRAFÍA..... 149
16 ANEXOS..... 164
16.1 Anexo Cuaderno Recogida de Datos 164
16.2 Anexo Consentimiento informado 171
16.3 Anexo Resolución AEMPS..... 185
Anexo 16.4 Contrato BioBizkaia 188

ABREVIATURAS

AAG: Anestesia analgesia general

ACh: Acetil colina

ASA: Clasificación estado físico

AGB: Anestesia general balanceada

BIS: Índice biexpectral

Ca: Calcio

CAM: Concentración alveolar mínima

CI: Consentimiento informado

CDR: Cuadernillo recogida de datos

ECA: Ensayo clínico

ENV: Escala numérica verbal

ERAS: Enhanced recovery after surgery

EtCO2: CO2 espiratorio

FR: Frecuencia respiratoria

FC: Frecuencia cardíaca

FiO2: Fracción inspiratoria

FR: Frecuencia respiratoria

HIO: Hiperlagesia inducida por opioides

HUGU: Hospital Universitario Galdakao Usansolo

IMC: Índice de Masa Corporal

LC: Locus Coeruleus

Lpm: Latidos por minuto

ME: médula espinal

NMDA: N-metil-D-aspartato

NTS: Núcleo del tracto solitario

NVPO: Náuseas y vómitos postoperatorios

OFA: Anestesia libre de opioides

OA: Anestesia basada en opioides

OPA: Anestesia mínimo uso de opiáceos

PCA: Analgesia controlada por paciente

RVLM: Médula ventro-lateral-rostral

TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

TAM: Tensión arterial media

SatO2: Saturación Oxigeno

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema nervioso central

SNG: Sonda nasogástrica

TAD: Tensión arterial diastólica

TAM: Tensión arterial media

TAS: Tensión arterial sistólica

TIVA: Anestesia total intravenosa

TOF: Train of four (tren de cuatro)

UDA: Unidad de Dolor Agudo postoperatorio

Vt: Volumen tidal

SatO2: Saturación de oxígeno

SCAPO: Síndrome confusional agudo postoperatorio

INFORMACIÓN GENERAL

1.1 Identificación del estudio

Título: Eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica.

Nº EudraCT: 2021-003245-38

Nº Clinical Trial: NCT05887258

Diseño Estudio: Ensayo clínico aleatorizado (ECA), prospectivo, doble ciego, con grupos paralelos en el que los pacientes que van a ser intervenidos de una cirugía colorrectal laparoscópica programada serán asignados a recibir un régimen de anestesia libre de opiáceos (OFA) o una anestesia balanceada tradicional basada en opiáceos (OA) para evaluar la eficacia de la OFA frente a la OA en el control del dolor postoperatorio.

Producto en investigación: ECA con principios activos con especialidades farmacéuticas en condiciones de uso autorizadas: propofol, desfluorano, rocuronio, sugammadex, dexmedetomidina, ketamina, sulfato de magnesio, lidocaína, paracetamol, dexketoprofeno, ondansetrón, levobupivacaína, dexametasona, morfina, meperidina, remifentanilo y metamizol.

1.2 Identificación del Promotor

Promotor

Dr. Unai Ortega Mera

Servicio de Anestesia y Reanimación

Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (HUGU)

Monitor

La monitorización del estudio se llevará a cabo por:

Plataforma de Investigación Clínica

Soporte de la Ejecución de la Investigación Clínica (SEIC)

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia

Plaza de Cruces 12,

48903 Barakaldo, Bizkaia

1.3 Investigador Principal/Colaboradores y Centro implicado

Investigador Principal:

Dr. Unai Ortega Mera. Servicio de Anestesia y Reanimación. HUGU

Investigadores Colaboradores:

Servicio de Anestesia y Reanimación. HUGU

- Dr. Miguel Ángel Arzuaga Esquino
- Dra. Sorkunde Telletxea Benguria
- Dra. Miren Zuriñe Lauzirika Jauregui
- Dra. Elisa Díaz del Castillo
- Dra. Iraia Ereño Orbe
- Dra. Saioa Riaño Onaindia
- Dra. María Pilar Romero Rojano
- Dra. Iratxe González Larrabe
- Dr. Peru Benito del Valle Sacristan

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. HUGU

- Prof. Vicente Portugal Porras. EHU

Unidad Docente de Investigación Estadística. HUGU

- Urko Aguirre Larracoechea

El equipo investigador estará formado por 9 anestesiólogos: 6 anestesiólogos formados en OFA y otros 3 anestesiólogos que se encargarán de recoger los datos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y en la Base de Datos Access.

El Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo colaborará en el estudio documentando los diferentes parámetros en la historia clínica del paciente.

Finalmente, 1 estadístico de la Unidad de Investigación será el encargado de diseñar la Base de datos Access, así como de realizar el análisis estadístico de los datos.

CAPÍTULO 1

Antecedentes

1.- ANTECEDENTES

En la actualidad no existe una definición exacta de la “anestesia general” más allá de ser considerada un procedimiento médico. No existe un acuerdo unánime sobre los elementos comunes que la componen. Desde un enfoque pragmático, puede describirse como un estado reversible inducido farmacológicamente, caracterizado por inconsciencia, amnesia e inmovilidad cuyo objetivo es permitir y facilitar actos médicos potencialmente lesivos y/o dolorosos, con el propósito de mantener la estabilidad fisiológica del organismo (1).

1.1.- CONTEXTO HISTÓRICO

Desde tiempos ancestrales, los humanos han utilizado los opiáceos naturales con fines diversos, desde rituales religiosos hasta aplicaciones médicas. En cambio, el uso de los opioides sintéticos no comenzó hasta después de la Segunda Guerra Mundial. Hasta ese periodo, la inducción anestésica suponía todo un reto en pacientes hemodinámicamente inestables, y en un número considerable de fallecimientos se le atribuía directamente a la anestesia (2). En 1962, el Dr. Paul Janssen sintetizó el primer opioide sintético, lo que supuso una auténtica revolución en la práctica anestésica. Este avance permitió administrar dosis intraoperatorias elevadas de opioides manteniendo una adecuada estabilidad hemodinámica (3,4).

Desde los inicios de la anestesia en el siglo XIX, con el empleo del óxido nitroso como agente inductor anestésico por parte del Dr. Horace Wells y, posteriormente, del éter etílico introducido por el Dr. Thomas Morton, la práctica clínica del anestesiólogo ha experimentado una evolución constante. La aparición de nuevos fármacos (hipnóticos, inductores, relajantes musculares ...), junto con el desarrollo de técnicas loco-regionales y de la monitorización intraoperatoria, ha permitido optimizar las condiciones quirúrgicas, lograr una emergencia anestésica rápida y satisfactoria, así como mantener la estabilidad cardiovascular incluso en situaciones críticas. Paralelamente, los avances en las técnicas quirúrgicas, liderados por la cirugía mínimamente invasiva, han demostrado su eficacia en la anticipación y en el control de la analgesia postoperatoria (5).

Históricamente, la anestesia ha evolucionado desde la anestesia con un único fármaco (éter, pentobarbital…) hacia la anestesia general balanceada (AGB), entendida como la combinación equilibrada de agentes intravenosos para la inducción y agentes inhalatorios para el mantenimiento. Posteriormente, se desarrolló la anestesia intravenosa total (TIVA), en la que tanto la inducción como el mantenimiento se realizan exclusivamente con fármacos

intravenosos. Esta técnica ha ganado popularidad gracias a los avances en los modelos farmacocinéticos, los sistemas de infusión y la monitorización de la profundidad anestésica, convirtiéndose en un método sencillo y seguro para el paciente.

El agente único fue sustituido por una combinación de distintos fármacos, en concreto, por tres grupos dirigidos a los componentes fundamentales de la anestesia: hipnóticos, analgésicos opioides y bloqueantes neuromusculares. El desarrollo de esta estrategia ha permitido minimizar los efectos secundarios. Siguiendo la misma lógica, no existe justificación para emplear únicamente analgésicos opioides con el fin de lograr la antinocicepción intraoperatoria y reducir la hiperalgesia postoperatoria, cuando la combinación de distintos analgésicos puede ofrecer mejores resultados (6). La sinergia entre fármacos permite reducir el uso de opioides y evitar los efectos adversos bien conocidos, como el íleo postoperatorio, la retención urinaria, los escalofríos, la depresión respiratoria y las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), entre otros (7,8).

Bajo esta perspectiva, surge la denominada anestesia general multimodal (AGM), entendida como la combinación de fármacos que incluye agentes específicos dirigidos al sistema nervioso central para garantizar la antinocicepción. Se postula que el uso de dosis bajas de varios agentes maximiza los efectos deseados y reduce la incidencia de los efectos secundarios (10).

Desde un punto de vista operativo, (a) la hipnosis se obtiene con hipnóticos/inductores anestésicos (propofol, etomidato…); (b) la antinocicepción se logra mediante analgésicos (principalmente opioides y/o alternativas); y (c) la inmovilidad se consigue mediante los relajantes neuromusculares.

Para finalizar esta breve introducción a la anestesia, conviene recalcar la importancia del concepto de **nocicepción**, entendida como la transmisión, a través del sistema sensorial, de un estímulo potencialmente dañino. El dolor, en cambio, constituye la percepción consciente de dicha información nociceptiva (11). En 1979, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como una sensación y/o experiencia emocional asociada a o descrita en términos de daño tisular. El término “experiencia”, y más aún, “emocional”, implica necesariamente una integración cognitiva en un sujeto consciente. Los avances en el estudio del dolor han demostrado que la activación de determinadas áreas cerebrales no es suficiente para ser percibida como “dolor” (12). Otros estímulos visuales y auditivos también activan estas áreas. Estudios de neuroimagen han mostrado solapes en distintas regiones, y la activación cortical y subcortical no parece ser específica del dolor. Además, en los modelos animales se ha observado que la anestesia ejerce profundos efectos en dichas áreas (13,14).

A continuación, se revisarán las bases anatómicas y fisiológicas del sistema nociceptivo.

1.2.- ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA NOCICEPTIVO

El sistema nociceptivo está formado por tres elementos fundamentales: los nociceptores, las vías nociceptivas ascendente y descendente. La nocicepción – o la percepción inicial del estímulo potencialmente dañino – se inicia en los nociceptores localizados en los tejidos periféricos y en las vísceras. La vía ascendente transmite esta información desde los tejidos periféricos a la médula espinal (ME), el bulbo, la amígdala, el tálamo y, finalmente, a las áreas sensoriales de la corteza cerebral.

El estímulo nociceptivo asciende a través de dos tipos de fibras:

- **Fibras Aδ:** mielinizadas, que transmiten la información por el tracto neoespinotalámico.
- **Fibras C:** no mielinizadas, que ascienden por el tracto paleoespinotalámico, localizado en la lámina I-VI del asta posterior, y también a través del asta ventral de la médula espinal. Estas fibras se asocian con la sensación protopática (caracterizada por dolor quemante, potencialmente crónico, alteraciones conductuales y relación con el sistema inmune) (15-16).

La mayoría de las neuronas de primer orden localizan su cuerpo neuronal en el ganglio raquídeo correspondiente, situado a la altura de su agujero foraminal. Cada neurona presenta un único axón que se bifurca: una rama se dirige hacia el tejido periférico y la otra hacia el asta dorsal de la ME. Algunas fibras no mielinizadas viscerales (fibras C) acceden directamente a la ME a través de la raíz ventral (motora).

Las fibras aferentes que ingresan en la ME se organizan según su tamaño, longitud y grado de mielinización, situándose las no mielinizadas en posiciones más mediales. En la sustancia gris del asta posterior ipsilateral, estas fibras sinaptan con las neuronas de segundo orden, habitualmente, a través de interneuronas.

La sustancia gris medular se divide en diez láminas según el esquema de Rexed. Destaca la **lámina I,** donde se organizan la mayoría de las neuronas nociceptivas Aδ. Por otro lado, las fibras C terminan preferentemente en las **láminas I y II**, pudiendo extenderse hasta la lámina V (figura 1). La lámina I responde principalmente a estímulos nociceptivos cutáneos. La lámina II, o “sustancia gelatinosa medular”, engloba numerosas interneuronas y desempeña un papel

esencial en la modulación de los estímulos nociceptivos cutáneos. Esta lámina es especialmente relevante ya que se considera un punto clave en la acción de los opioides.

Las aferencias viscerales terminan mayoritariamente en la **lámina V** y, en menor medida, en la lámina I. Por ello, ambas láminas constituyen un punto central en el que convergen los estímulos somáticos y viscerales, fenómeno que en la práctica clínica se manifiesta como dolor referido (figura 2).

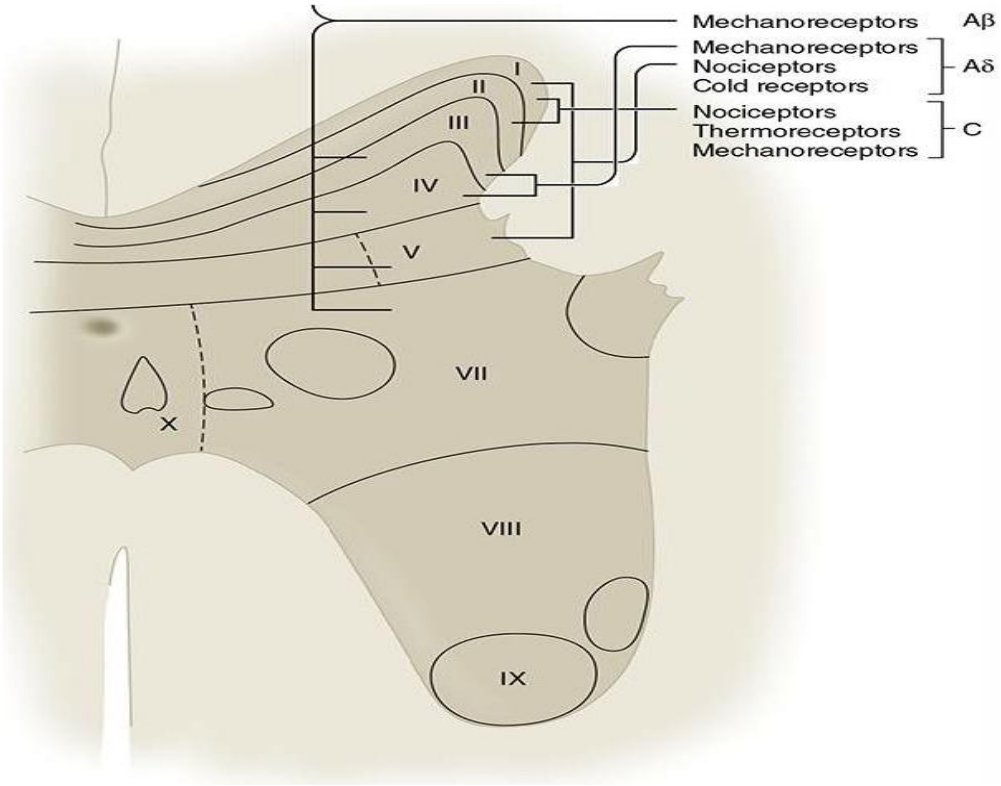
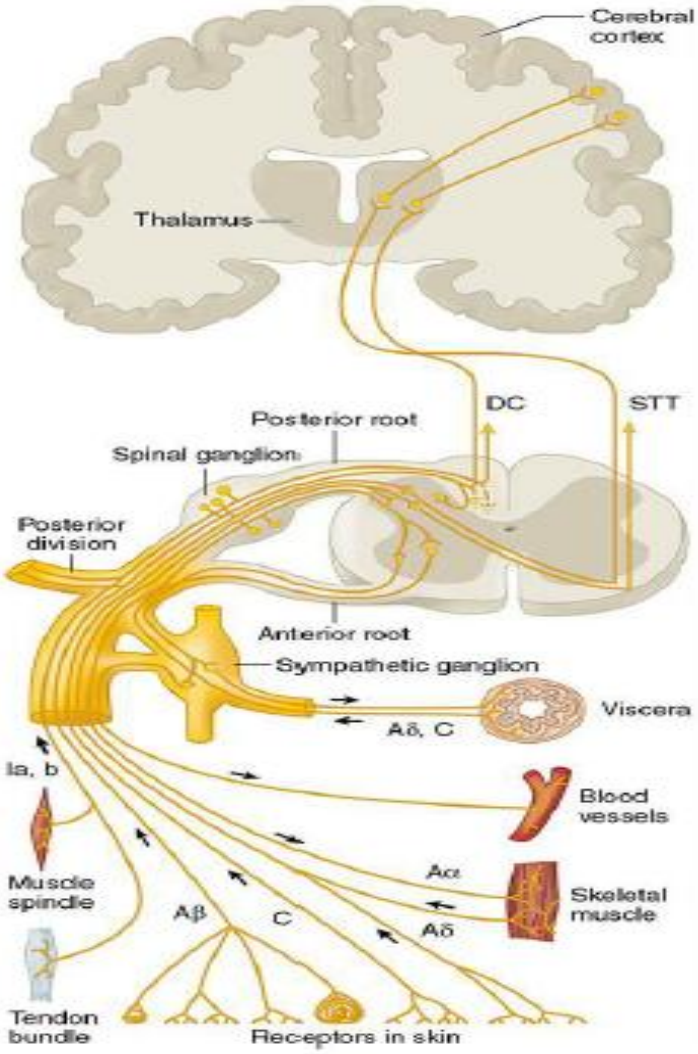


Figura 1: Disposición de las láminas según esquema de Rexed. ***Morgan (2018) Clinical Anesthesiology Sexta edición. McGraw-Hill Education***

El axón de la mayoría de las neuronas de segundo orden cruza la línea media y asciende formando *la vía espinotalámica contralateral,* proyectándose hacia el tálamo, la formación reticular, el núcleo magno del rafe y la sustancia gris periacueductal. A lo largo de su trayecto, el tracto espinotalámico se divide en:

- **Tracto espinotalámico lateral (neoespinotalámico**) que se proyecta principalmente sobre el núcleo ventral posterolateral del tálamo. Algunas fibras se dirigen hacia la sustancia gris periacueductal, acoplándose a la vía descendente. Otras fibras colaterales alcanzan el sistema reticular y el hipotálamo, participando en la respuesta de vigilia inducida por el dolor (fig. n.º 2 y n.º 3).
- **El tracto espinotalámico medial (paleoesponitalámico)** se proyecta sobre el tálamo medial y se asocia con la dimensión afectiva y desagradable del dolor



.

Figura 2: Vía nociceptiva. DC, dorsal column: ST, spinothalamic tracts. ***Morgan 2018 Clinical Anesthesiology Sexta edición. McGraw-Hill Education***

La vía descendente nociceptiva se origina en la corteza cerebral y se proyecta hacia la amígdala y el hipotálamo. Desde estas estructuras, continúa hacia la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, el núcleo del tracto solitario (NTS) y el área rostral del bulbo raquídeo. Desde este último punto, la vía desciende hacia la ME (figura n 3).

Esta vía se activa de forma inmediata tras la estimulación de la vía ascendente, modulando la información nociceptiva mediante mecanismos de retroalimentación positiva y negativa (17).

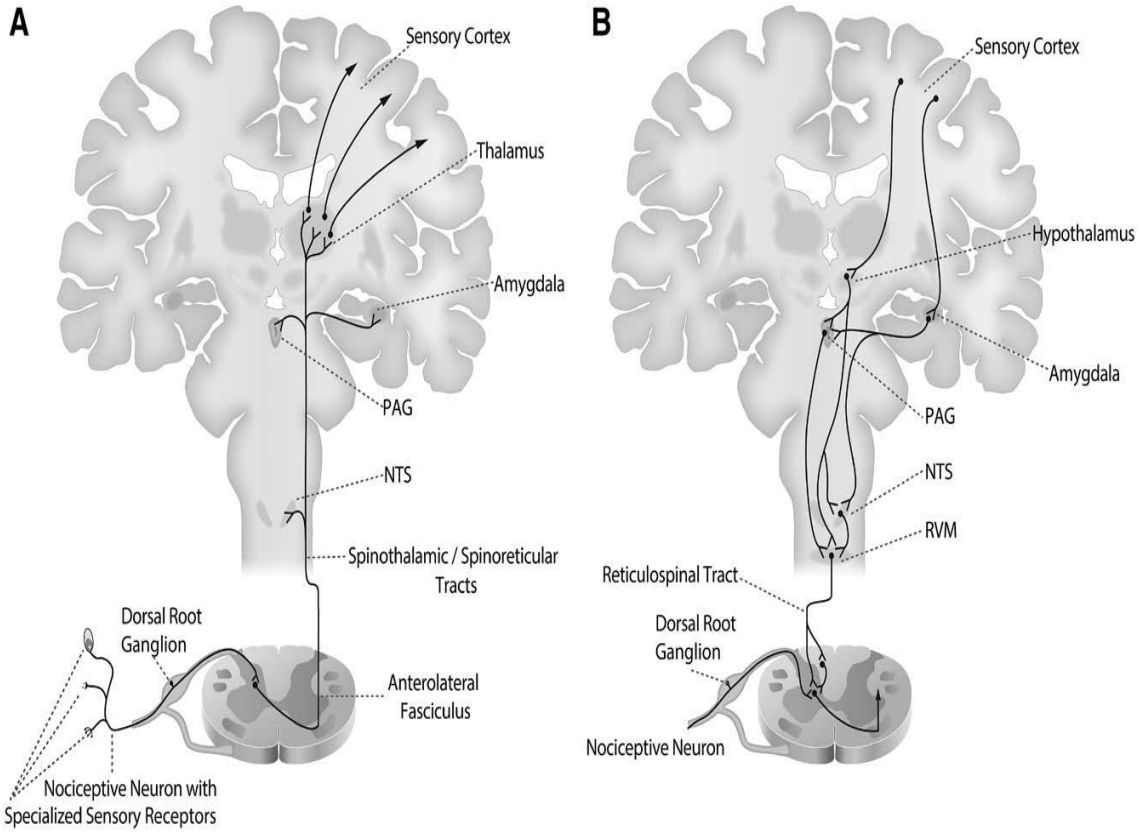


Figura 3: Vía ascendente (figura A) y descendente nociceptiva (figura B). NTS, núcleos del tracto solitario: PAG, sustancia gris periacueductal: RVM, médula rostral ventromedial. ***Emery N et al. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. Anesth Analg 2018; 127:1246–58***

Existen múltiples neurotransmisores y dianas potenciales sobre los que los agentes farmacológicos antinociceptivos pueden actuar para inhibir el procesamiento nociceptivo (figura 4). La intervención simultánea sobre varios de estos objetivos constituye la base de la estrategia multimodal para el control de la nocicepción y, por tanto, de la anestesia general multimodal.

Finalmente, es importante recordar que el sistema nociceptivo mantiene conexiones estrechas con el sistema reticular ascendente; por ello, un adecuado control de la nocicepción contribuye a reducir la probabilidad de la vigilia intraoperatoria.

Neurotransmitter	Receptor[1]	Effect on Nociception
Substance P	Neurokinin–1	Excitatory
Calcitonin gene-related peptide		Excitatory
Glutamate	NMDA, AMPA, kainate, quisqualate	Excitatory
Aspartate	NMDA, AMPA, kainate, quisqualate	Excitatory
Adenosine triphosphate (ATP)	P_1, P_2	Excitatory
Somatostatin		Inhibitory
Acetylcholine	Muscarinic	Inhibitory
Enkephalins	μ, δ, κ	Inhibitory
β-Endorphin	μ, δ, κ	Inhibitory
Norepinephrine	α_2	Inhibitory
Adenosine	A_1	Inhibitory
Serotonin	5-HT_1 (5-HT_3)	Inhibitory
γ-Aminobutyric acid (GABA)	A, B	Inhibitory
Glycine		Inhibitory

[1]NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; AMPA, 2-(aminomethyl)phenylacetic acid; 5-HT, 5-hydroxytryptamine.

Figura 4: Neurotransmisores que actúan en la nocicepción. ***Morgan (2018) Clinical Anesthesiology Sexta edición. McGraw-Hill Education***

1.3. SISTEMA SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO DURANTE RESPUESTA A LA NOCICEPCIÓN.

El estímulo somático desencadena el **reflejo somato-simpático**, una respuesta refleja mediada por el sistema nervioso autónomo. En este reflejo, un estímulo somático (por ejemplo, procedente de la piel) activa las fibras sensoriales que, a través de las neuronas preganglionares situadas en el centro vasomotor –ubicado en el núcleo intermedio lateral– y en la médula ventrolateral rostral (RVLM), generan una señal eferente. Esta señal viaja por la cadena simpática paravertebral hacia los órganos diana (glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos y vísceras), produciendo las respuestas típicas del sistema simpático: sudoración, hipertensión, taquicardia y vasoconstricción (18-19).

La activación del **barorreflejo cardíaco** y del **reflejo vasomotor simpático** se produce como respuesta a aumentos o descensos de la presión arterial. Cuando la presión arterial es elevada, los barorreceptores situados en las paredes de las arterias carótidas y del arco aórtico se activan. Esta activación estimula el NTS, lo que favorece una respuesta predominantemente parasimpática. Como consecuencia, disminuye la actividad simpática cardíaca, produciendo

bradicardia. A nivel vasomotor, se inhibe el centro vasomotor bulbar y, simultáneamente, se activa el centro vago, lo que induce vasodilatación arterial y venosa.

De este modo, ante los estímulos externos, existe un equilibrio dinámico entre los sistemas simpático y parasimpático, prevaleciendo uno según las necesidades fisiológicas del organismo.

Paciente bajo anestesia general, cuando la antinocicepción es insuficiente, este equilibrio se rompe y predomina el reflejo somato-simpático ante un estímulo quirúrgico. Clínicamente, esto se manifiesta como una tendencia a la hipertensión, taquicardia y sudoración, signos clásicos de una analgesia inadecuada.

1.4.- BLOQUEO DE LA ACCIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA

1.4.1.- Bloqueo analgésico opioide:

Los opioides, una de las clases de fármacos más empleadas como agentes antinociceptivos, actúan sobre distintos receptores opioides localizados en la sustancia gris periacueductal, la ME, la médula ventrolateral rostral (RVLM) y la corteza cerebral (20). La unión del fármaco a su receptor interrumpe la transmisión de la información nociceptiva al reducir la conductancia de los canales de calcio y potenciar la de los canales de potasio dependientes (21). La activación de los receptores opioides ejerce dos efectos principales sobre la nocicepción:

- Bloqueo de los estímulos aferentes nociceptivos en la ME.
- Potenciación de la vía inhibitoria descendente, cuyo origen se localiza en la sustancia gris periacueductal.

Ambos mecanismos disminuyen el procesamiento de la información nociceptiva. Además, la acción de los opioides sobre la amígdala contribuye a reducir la percepción del dolor (22). Estos fármacos también reducen el nivel de vigilia mediante su acción inhibitoria sobre el tronco encefálico, más concretamente sobre los circuitos colinérgicos. (23) Por último, incrementan la actividad colinérgica sobre el sistema nervioso autónomo (SNA) e inducen bradicardia, atenuando así la respuesta simpática asociada a la nocicepción (24).

Dentro de la familia de los opioides, cada fármaco puede actuar sobre distintos subtipos de receptores. Teóricamente, sería posible bloquear la excitación nociceptiva que se genera en el locus coeruleus (LC), mediante agonistas de los receptores kappa. Sin embargo, estos fármacos no están disponibles en la práctica clínica. Los agonistas del receptor “mu” deprimen la

actividad global del LC, incluida la nocicepción (25). Por tanto, no pueden considerarse bloqueadores específicos de las vías del dolor, como se creía anteriormente. Esta falta de especificidad debe valorarse junto con los efectos adversos asociados a la activación de los receptores mu.

Efectos adversos relacionados con los opioides

Los efectos adversos más relevantes incluyen depresión respiratoria, prurito, sedación, alucinaciones visuales, dependencia física a largo plazo, hiperalgesia, íleo, náuseas, vómito, retención urinaria y estreñimiento (26-27). Otros efectos asociados al uso intraoperatorio son la bradicardia y la rigidez torácica (28-29). La combinación de opioides con otros fármacos —por ejemplo, propofol como inductor anestésico— permite reducir las dosis necesarias de ambos fármacos, potenciando el efecto hipotensor si no se ajustan adecuadamente las dosis (30).

Los opioides se asocian con el desarrollo de la "hiperalgesia inducida por opioides" (HIO). caracterizado por una sensibilidad aumentada frente a estímulos dolorosos o incluso por respuestas alodínicas paradójicas tras la administración de estos fármacos (31). La HIO se observa especialmente tras la infusión de dosis elevadas de remifentanilo (32). Los pacientes con consumo crónico de opioides presentan mayor hiperalgesia preoperatoria, mayor intensidad de dolor postoperatorio y mayor necesidad analgésica (33). Una estrategia para reducir el riesgo de HIO consiste en la administración perioperatoria de coadyuvantes analgésicos para disminuir el uso de opioides.

La "tolerancia" se define como la disminución del efecto del fármaco ante la misma dosis, tanto en su uso agudo como en su uso crónico. A diferencia de la HIO, la tolerancia puede superarse aumentando la dosis administrada, aunque ello incrementa el riesgo de efectos adversos (34-35).

El mal uso o abuso de los opiáceos en el periodo preoperatorio se asocia con un incremento de la mortalidad postoperatoria, mayor estancia media hospitalaria, incremento de las readmisiones a 30 días (36-37) y constituye un factor predictor de dolor persistente postoperatorio (38). Por tanto, la administración de opioides en el periodo preoperatorio debe ser usada con precaución.

Durante el intraoperatorio, los opioides se emplean como adyuvantes tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico, ya que mitigan la respuesta hiperdinámica y reducen la necesidad de hipnóticos (39-40). Sin embargo, ante la creciente preocupación por sus efectos

adversos, se han desarrollado estrategias para reducir su uso perioperatorio. Por ejemplo, la anestesia regional y/o la anestesia general multimodal. Estas técnicas parecen superiores a los enfoques basados exclusivamente en opioides (41).

En el postoperatorio inmediato, la analgesia multimodal constituye una herramienta eficaz para reducir el uso de opioides. Asimismo, no debemos olvidar que la educación de los pacientes y la información sobre los riesgos asociados a estos fármacos contribuirán a promover un uso racional y seguro (42).

1.4.2.- Ketamina

Como se ha mencionado, uno de los beneficios de los opioides sintéticos es la estabilidad hemodinámica que proporcionan al administrarse a dosis bajas o moderadas (43). La estabilidad hemodinámica intraoperatoria tiene un impacto directo en los resultados postoperatorios. La inestabilidad durante la cirugía se asocia directamente con un incremento de la morbimortalidad. Por ello, cualquier estrategia destinada a reducir el uso de los opioides debe ser capaz de atenuar la respuesta simpática al estímulo quirúrgico.

La ketamina, una feniciclina, sintetizada en la década de 1960, actúa como antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y presenta características únicas, entre ellas un impacto cardiovascular mínimo (44-45). Las investigaciones realizadas en los años 80 demostraron el papel fundamental de los receptores NMDA en el procesamiento del dolor. A partir de entonces, la ketamina comenzó a considerarse un analgésico eficaz cuando se administraba en dosis subanestésicas (46). En consecuencia, la ketamina posee propiedades analgésicas de origen central con escasos efectos sobre la conciencia y la cognición.

Numerosos estudios han demostrado sus propiedades analgésicas a dosis subanestésicas, especialmente en el contexto del dolor perioperatorio. La ketamina mejora el control del dolor postoperatorio reduciendo el consumo de opioides hasta en un 40% (47).

En la revisión Cochrane más reciente sobre el uso perioperatorio de la ketamina para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en adultos, que incluye 130 estudios de distintas intervenciones quirúrgicas, concluye que la ketamina reduce el consumo de opioides en las primeras 24 horas en una cantidad equivalente a 8 mg de morfina, y hasta 13 mg menos en las primeras 48 horas. Asimismo, disminuye de forma significativa la puntuación en la escala analógica visual (ENV) a las 24 y 48 horas. Prolonga el tiempo hasta el primer rescate en comparación con el placebo. Además, reduce la incidencia de NVPO, con un número necesario

a tratar de 24 pacientes para evitar un episodio. La incidencia de efectos adversos suele ser baja y leve. (48).

El principal efecto antinociceptivo de la ketamina se debe a su acción sobre los receptores NMDA situados en la asa aferente de las neuronas nociceptivas que sinaptan en el asta dorsal de la ME (49). Ante un daño tisular o traumático, el nociceptor primario libera glutamato — neurotransmisor excitatorio principal del sistema nervioso central (SNC) — sobre el asta posterior. El glutamato se une al receptor NMDA y activa las neuronas de segundo orden, desencadenando una cascada de procesos intracelulares que modificará la función del receptor y la plasticidad sináptica, favoreciendo el desarrollo de la sensibilización central al dolor.

Los receptores NMDA están estrechamente relacionados con la tolerancia a los opioides y con la hiperalgesia inducida por estos. Tras un traumatismo o una intervención quirúrgica, la activación sostenida de estos receptores puede contribuir al desarrollo de dolor crónico. El bloqueo de la transmisión nociceptiva en estos puntos críticos impide la entrada de señales dolorosas en la ME.

La acción de la ketamina sobre los receptores NMDA en la corteza cerebral y en otras estructuras del sistema de vigilia también contribuye a su efecto antinociceptivo y a su capacidad para reducir el riesgo de despertar intraoperatorio (50). A dosis bajas, la ketamina se une preferentemente a los receptores NMDA, produciendo una desinhibición de las neuronas piramidales y una excitación difusa en la corteza cerebral.

Clínicamente, esto puede manifestarse como alteraciones de la conciencia, alucinaciones y actividad tipo gamma (25-30 Hz) en la electroencefalografía. A medida que aumenta la dosis, la ketamina inhibe no sólo a las neuronas excitatorias piramidales, sino también al núcleo parabraquial, la formación reticular y parte del tálamo, produciendo un estado de inconsciencia profunda (51).

1.4.3.- Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local del grupo de las amidas que actúa bloqueando los canales del sodio dependientes del voltaje en los tejidos neuronales, interrumpiendo así la transmisión nerviosa (52). Tras atravesar la membrana neuronal, la lidocaína se convierte en su forma no ionizada por la función del pH, lo cual permite unirse a la subunidad alfa del canal del sodio. La afinidad del canal por la lidocaína varía según su estado conformacional, siendo máxima cuando el canal está abierto. De este modo, cuanto mayor es la frecuencia de descarga

neuronal, mayor es la cantidad de moléculas ionizadas que penetran en el tejido neuronal y ejercen su acción intensificando la eficacia del bloqueo (53).

La administración intravenosa de la lidocaína ejerce sus efectos en otros niveles: aumenta la acetilcolina (ACh), inhibe la liberación de glicina, potencia la liberación de opioides endógenos, bloquea receptores NMDA y modula la respuesta inflamatoria (54).

Los efectos adversos y la toxicidad son extremadamente infrecuentes cuando se emplean perfusiones controladas. Los factores de riesgo asociados incluyen concentraciones plasmáticas elevadas de lidocaína libre, velocidades de perfusión excesivas, alteraciones del estado ácido-base, hipoalbuminemia y disfunción grave del metabolismo hepático y/o renal. A medida que aumenta la concentración plasmática, pueden aparecer signos de toxicidad como entumecimiento lingual, sabor metálico, tinnitus, convulsiones y progresión hacia el coma. Entre las complicaciones cardiológicas destacan la prolongación del intervalo PR y el ensanchamiento del complejo QRS, la bradicardia y la hipotensión (55)

La indicación de la lidocaína intravenosa está respaldada por diversos estudios, metaanálisis y revisiones en cirugía abdominal laparoscópica y abierta, observándose una disminución del dolor en las primeras 24 h postoperatorias, una menor necesidad de opioides y una disminución de la incidencia de íleo (56).

La perfusión de lidocaína también se asocia con una disminución de los requerimientos de hipnóticos (hasta un 19% en el caso de los anestésicos halogenados) y, en modelos animales, ha demostrado propiedades neuroprotectoras (57-58).

La revisión Cochrane más reciente sobre la perfusión intravenosa de lidocaína (2018) evaluó sus beneficios y riesgos en pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos. Se analizaron 68 ECAs con un total de 4.525 participantes. La lidocaína intravenosa se comparó con placebo frente a la atención estándar en 66 estudios y respecto a la analgesia epidural torácica en dos estudios. No se observaron diferencias significativas en la mayoría de las variables analizadas; sin embargo, los propios revisores concluyeron que la calidad de la evidencia era muy baja para la mayoría de los resultados obtenidos debido a la inconsistencia de los estudios, el tamaño muestral reducido y la calidad metodológica moderada. La evidencia fue moderada observándose un efecto mínimo o nulo a las 24 y 48 horas postoperatorias. Los estudios incluían una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos, y tanto la dosis de lidocaína como la duración de la administración postoperatoria variaban considerablemente entre los estudios (59)

1.4.4.- Magnesio

El magnesio (Mg) es uno de los cationes más abundantes del organismo. Posee múltiples indicaciones terapéuticas, desde su uso como antihipertensivo hasta su papel como relajante muscular en el tratamiento de la preeclampsia. Su mecanismo de acción se basa en un doble bloqueo:

- Bloqueo de los canales de Ca. El Mg interviene en el mantenimiento del tono del músculo liso vascular mediante la regulación de los niveles intracelulares del Ca^{2+}. La deficiencia de Mg puede favorecer una mayor liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático e incrementar su unión a los canales de Ca^{2+}. Como consecuencia, el tono de la contracción del músculo liso vascular aumentará.

- Bloquea los canales NMDA, inhibiendo las sinapsis glutaminérgicas (60).

Se han realizado estudios sobre sus múltiples implicaciones en diversas patologías, como la preeclampsia, la eclampsia y la arritmia torsade de pointes

Utilizado como adyuvante en los regímenes analgésicos multimodales y en la anestesia general multimodal, el Mg presenta efectos antinociceptivos. Se postula que su mecanismo de acción es similar al de la ketamina; sin embargo, dado que se trata de un catión altamente prevalente en el organismo, no se puede descartar la existencia de mecanismos de acción adicionales no específicos.

Entre sus efectos secundarios destacan la disminución de la presión arterial y la relajación muscular durante la anestesia. A dosis elevadas el Mg puede producir una disminución de la conducción atrioventricular, bloqueo cardíaco e incluso parada cardíaca (61).

En un metaanálisis realizado por P. Forget, en el que se evaluó la estabilidad hemodinámica intraoperatoria durante la anestesia basada en ketamina y magnesio, se observó una reducción de la variabilidad hemodinámica en cirugía mayor no-cardíaca. Las dosis bajas de ketamina disminuyeron la variabilidad de la presión arterial, mientras que el Mg se asoció con ritmos cardíacos estables en comparación con placebo. No obstante, la magnitud de este efecto debe interpretarse con cautela, ya que el magnesio es un antiarrítmico que prolonga la conducción atrioventricular. Por tanto, la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca podría

deberse a su acción sobre el miocito, no pudiéndose descartar su efecto antinociceptivo. Una analgesia adecuada se asocia, en cualquier caso, con una frecuencia cardíaca estable (61).

Respecto a su efecto analgésico, una revisión sistemática cuantitativa que evaluó la reducción del dolor postoperatorio agudo y tardío, tanto en reposo como en movimiento, concluyó que el Mg es eficaz en el control del dolor agudo y tardío en reposo. Asimismo, se observa una reducción significativa del consumo de opioides, aunque no se evidenció una disminución proporcional de los efectos adversos asociados (63).

1.4.5.-Dexmedetomidina

Se trata del S-enantiómero de la medetomidina. Es un agonista selectivo del receptor α2 adrenérgico que ejerce su acción a través de proteínas G acopladas, presentes principalmente en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso autónomo, así como en órganos vitales y vasos sanguíneos (64). Su selectividad es 10 veces superior a la clonidina (65).

Su efecto analgésico se debe a la activación de interneuronas inhibitorias en la ME que sinaptan sobre el asta dorsal. Además, reduce la probabilidad de despertar intraoperatorio al disminuir la liberación de norepinefrina en el LC, el tálamo, el área preóptica del hipotálamo y sobre la corteza cerebral de forma difusa (66). Esta reducción de la norepinefrina permite que la actividad GABAérgica predomine en el puente y en el encéfalo (67). A nivel periférico, actúa sobre el músculo liso vascular, reduciendo la salivación, la secreción y la motilidad gastrointestinal.

Debido a sus efectos, la dexmedetomidina atenúa la respuesta hemodinámica perioperatoria, reduce los requerimientos anestésicos, los episodios de taquicardia y la incidencia de isquemia miocárdica. Sin embargo, no está exento de efectos adversos, entre ellos la hipotensión y la bradicardia, que pueden limitar su uso. Estos efectos se atribuyen, en parte, a la combinación de anestésicos halogenados, que potencian su acción vasodilatadora y la depresión cardíaca (67).

La revisión Cochrane más reciente sobre la eficacia analgésica de la dexmedetomidina en el dolor agudo tras cirugía abdominal en el adulto concluye que existe una reducción del número de “rescates” opioides en las primeras 24 horas postoperatorias, sin diferencias significativas en la ENV respecto al placebo. No obstante, la calidad de la evidencia se consideró muy baja debido a la heterogeneidad de los datos y al alto riesgo de sesgo. Asimismo, se evaluó si la dexmedetomidina reducía la incidencia de NVPO o mejoraba el tránsito gastrointestinal, así

como los efectos secundarios derivados de su perfil farmacológico. Debido a la escasez de datos, únicamente pudieron concluir que la dexmedetomidina a dosis bajas es segura (68).

1.4.6.-ANTI-INFLAMATORIOS

La agresión quirúrgica libera un gran número de mediadores inflamatorios que alcanzan el torrente circulatorio y se distribuyen por todo el organismo. Estos mediadores activan la respuesta nociceptiva ante la agresión tisular. Entre los principales se encuentran las prostaglandinas (PG), que estimulan el sistema nociceptivo uniéndose a los nociceptores tisulares. La supresión de la síntesis de prostaglandinas mediante antinflamatorios no esteroideos (AINE) produce efectos antinociceptivos y antiinflamatorios. Este efecto se debe a la inhibición de las ciclooxigenasas, evitando su conversión del ácido araquidónico en PG (70).

El uso de paracetamol en dosis única en los regímenes anestésicos preventivos ha demostrado ser una intervención eficaz para reducir el dolor postoperatorio (71). Asimismo, la dexametasona a dosis de 0,1 mg/kg es un adyuvante efectivo en las estrategias multimodales, disminuye el dolor postoperatorio y el consumo de opiáceos (72).

Como se ha expuesto, no existe una justificación para obtener la antinocepción intraoperatoria mediante una única familia de fármacos —opioides—. Los avances en la anestesia han sido exponenciales gracias a la incorporación de nuevos agentes al arsenal terapéutico. Esto último ha permitido el desarrollo de conceptos como la anestesia-analgesia multimodal (AAM), que se basa en la sinergia farmacológica reduciendo las dosis necesarias y, en consecuencia, los efectos adversos. Gracias a estas estrategias, las necesidades de opiáceos se han reducido significativamente (73). Entre sus beneficios destacan la disminución de las NVPO, del dolor postoperatorio, de la depresión respiratoria y de complicaciones asociadas a la sobredosificación de los opioides, como la HIO.

Los pacientes que más se pueden beneficiar de la analgesia multimodal son aquellos con obesidad, consumidores crónicos de opioides y aquellos que sufren cáncer (debido a la asociación entre los opioides y la alteración en la proliferación celular, la inflamación, la angiogénesis y la respuesta inmune)

A pesar de los beneficios potenciales, se requieren nuevos estudios. La evidencia disponible, tanto a corto como a largo plazo, aún es insuficiente.

En este contexto, en el 2015, el Dr. Jan Mulier publicó una carta abierta en la que reflexionó sobre la necesidad de un cambio de paradigma en el uso de opioides en las técnicas

anestésicas (74). Cuestionaba su empleo debido a los efectos secundarios, que no deben ignorarse pese al enorme avance que han supuesto en los últimos 80 años. En una revisión publicada ese mismo año, destacó la depresión respiratoria inducida por opioides en pacientes con apnea obstructiva del sueño (SAOS), así como la tolerancia aguda que puede observarse incluso tras una única dosis durante una anestesia general (75). Todo ello refuerza el interés por evitar los opiáceos en el intraoperatorio.

El uso de altas dosis de α2-agonista en veterinaria había demostrado su eficacia como alternativa a los opioides, proporcionando una alta estabilidad hemodinámica. Su principal inconveniente era la sedación postoperatoria prolongada (76).

La combinación de fármacos alternativos había demostrado su eficacia reduciendo el consumo perioperatorio de opioides y siendo viable la anestesia general multimodal. Hofer et al. demostraron la posibilidad de realizar una anestesia libre de opioides utilizando únicamente dexmedetomidina en pacientes obesos mórbidos (77). Marc de Kock fue el primero en combinar varios de estos agentes anestésicos evitando el uso perioperatorio de opioides. En general, los pacientes con obesidad mórbida y riesgo de SAOS requieren cribado previo, tratamiento y vigilancia en unidades críticas debido al alto riesgo de apnea. Las alternativas libres de opioides pueden reducir el coste de estos pacientes.

Posteriormente, en 2018, el Dr. Mulier publicó un primer ECA en el que evaluó el dolor postoperatorio y el disconfort según la escala QoR40, comparando la anestesia libre de opioides frente a la basada en opioides en pacientes en cirugía bariátrica. Concluyó que los pacientes sometidos a anestesia libre de opioides presentaban menor hipertensión, menor incidencia de NVPO, menos temblores y menor puntuación de dolor en la escala ENV. Del mismo modo, a las 24 horas mostraban mayor confort según la escala QoR40 (78).

Numerosas publicaciones han descrito casos de OFA en cirugía general, ginecología, ortopedia o cirugía torácica (79-83). Dichos estudios detallan la técnica, su seguridad y el ahorro en el consumo de opioides en el postoperatorio inmediato, con resultados prometedores. Sin embargo, no están exentos de riesgos hemodinámicos intraoperatorios y la evidencia científica aún no es suficiente.

En el 2017, se inició un primer ECA multicéntrico con el objetivo de evaluar los efectos de la OFA y determinar si la reducción del consumo de opioides disminuirá sus efectos adversos asociados (84). En el año 2021 se publicaron los primeros resultados, que refutaron los beneficios de la OFA y señalaron un riesgo elevado de bradicardia extrema intraoperatoria, tras lo cual el estudio se interrumpió prematuramente (85). Paralelamente, se publicó una revisión y un editorial crítico en *Anesthesiology*, donde se enumeran las limitaciones de la OFA y las consecuencias negativas de la generalización (86-87). La polémica fue inmediata, y varias cartas

al editor cuestionaron la metodología del ECA, señalando una violación grave del protocolo por sobredosificación de dexmedetomidina (88-89).

Durante décadas, el tratamiento perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva se basaba en una serie de hábitos clínicos adquiridos a lo largo de la práctica clínica más que en la evidencia científica. A principios de los años 2000, la estancia media tras una cirugía colorrectal en España era de 11,8 días. Uno de los avances más relevantes de los últimos años ha sido la introducción de los programas de rehabilitación multimodal o de recuperación intensificada (PRI).

Estos programas combinan una serie de acciones basadas en la evidencia cuyo objetivo es mejorar la recuperación y disminuir la respuesta al estrés quirúrgico. Se inician desde el momento del diagnóstico y buscan individualizar las necesidades de cada paciente, optimizando su tratamiento antes, durante y después de la cirugía.

Aunque la implementación completa de las medidas que se sugieren es difícil, la adopción total o parcial de estas estrategias ha demostrado ser beneficiosa para los pacientes. (92)

En el 2015, se publicó la primera edición de la vía RICA (Recuperación intensificada en Cirugía Abdominal), un documento de consenso que recoge las recomendaciones de la práctica clínica que revisa todo el proceso perioperatorio y constituye una vía de atención multimodal diseñada para favorecer una recuperación temprana después de la cirugía (90). Su objetivo es orientar la toma de decisiones en torno a cuatro principios fundamentales de calidad y seguridad.

1. Proporcionar información completa sobre el proceso e incorporar al paciente en la toma de decisiones.
2. Optimizar y preparar al paciente para asegurar que llegue en las mejores condiciones posibles.
3. Entender todo el perioperatorio como un conjunto de acciones proactivas, integradas y adaptadas a lo largo de toda la vía.
4. Promover un papel activo del paciente, compartir la responsabilidad de su recuperación.

Estos documentos buscan homogeneizar los cuidados y mejorar la rehabilitación postoperatoria mediante la reducción de complicaciones quirúrgicas y la mejora de la calidad de vida percibida de los pacientes.

El Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (HUGU), desde la publicación de la primera edición de la vía RICA, asumió el reto de implementarla. El servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, especialmente la unidad de coloproctología se convirtió en un referente en la zona norte de España y uno de los centros de excelencia en la implementación nacional de la vía RICA (91). El servicio de Anestesiología fue invitado a participar en la implementación de las medidas solicitadas por la vía RICA y posteriormente, del protocolo IMPRICA. Entre ellas destacan la corrección de la anemia preoperatoria, la optimización nutricional, la reducción del ayuno, la profilaxis antibiótica, la evitación de la sonda nasogástrica (SNG), la tolerancia oral temprana y la movilización precoz. Asimismo, la vía RICA recomienda reducir el uso de opioides, en la medida de lo posible, dado que estos fármacos no son inocuos y pueden asociarse con complicaciones como la HIO, las NVPO, el íleo o la depresión respiratoria (26-27).

En este contexto, la OFA surge como alternativa al uso clásico de opioides intravenosos durante el periodo intraoperatorio. Según la vía RICA, no existe evidencia concluyente de que la OFA sea claramente superior a la anestesia basada en opioides, aunque podría reducir la hiperalgesia inducida por estos. Asimismo, la OFA ha demostrado disminuir algunos de los efectos secundarios asociados a los opioides, como las náuseas y los vómitos.
Tras revisar la literatura disponible y tomando como referencia los trabajos del Dr. Mulier, desarrollamos nuestro propio protocolo de anestesia libre de opiáceos. Fuimos incorporando nuevos fármacos al intraoperatorio de manera secuencial, aprendiendo a ajustar y dosificar correctamente. Una vez adquirida la experiencia suficiente en cirugía general, ortopédica —intervención de columna—, presentamos el protocolo en el servicio para su difusión, discusión y mejoras.

Ante el debate abierto sobre la utilidad y seguridad de la OFA, y en colaboración con la Unidad de Investigación del HUGU, desarrollamos nuestro propio ECA con el objetivo de evaluar la reducción del consumo de opioides en el postoperatorio y la seguridad de la OFA.

CAPÍTULO 2

Justificación e Hipótesis

2.- JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS

2.1.- Justificación

Durante la última década, la medicina perioperatoria ha presentado grandes avances en la evolución de la anestesia y en el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva. Los protocolos de rehabilitación intensificada, conocidos como ERAS (*Enhanced Recovery after Surgery*), son un claro ejemplo.

En lo que respecta a la cirugía colorrectal, la aplicación de los protocolos ERAS (que engloban técnicas de anestesia-analgesia multimodal) ha demostrado que el consumo medio de morfina en el postoperatorio inmediato se reduce hasta un 60% para un mismo valor de ENV (91-92).

A pesar de los avances;

- ✓ El dolor postoperatorio moderado-severo continúa presentando incidencias elevadas; afectando entre 30-45% de los pacientes (75).
- ✓ La hipoxemia postoperatoria es frecuente en las Unidades de Recuperación posanestésica. Estas complicaciones suelen aparecer en los primeros 30 minutos tras la extubación. En cirugía abdominal, la incidencia es de alrededor del 30%. El efecto residual de la anestesia, especialmente de los opiáceos, desempeña un papel fundamental (76).
- ✓ Las NVPO continúan siendo un problema relevante, con una incidencia aproximada del 30%. Generan un gran disconfort y retrasan la recuperación. Diversos factores aumentan su probabilidad, como el sexo, los antecedentes de NVPO y el consumo de opiáceos (77).
- ✓ El íleo postoperatorio es una complicación bien conocida en las intervenciones gastrointestinales, pélvicas y determinadas cirugías no abdominales. Su fisiopatología es compleja, pero los opiáceos constituyen un factor predisponente importante. Hasta el 10% de los pacientes tratados con opiáceos presentan íleo. Es más, las dosis elevadas se asocian con una mayor incidencia de íleo (78-79).

Actualmente, es posible alcanzar objetivos intraoperatorios de hipnosis, estabilidad hemodinámica, inmovilidad y una adecuada anticipación analgésica postoperatoria sin recurrir a opiáceos o con un uso mínimo. Tanto el Dr. Mulier como el Dr. Bakan han demostrado que la aplicación de la OFA en cirugía laparoscópica supone un ahorro de morfina superior al 50% en el postoperatorio respecto a los regímenes anestésicos convencionales (78,81).

En 2017, los primeros estudios sobre la OFA fueron publicados en el contexto de la cirugía bariátrica, donde las complicaciones respiratorias asociadas a los opiáceos son frecuentes y su reducción resulta especialmente relevante (75).

Como hemos reseñado previamente, los protocolos ERAS se han implantado en nuestros hospitales, siguiendo las recomendaciones de la guía Clínica RICA con el aval de las diferentes Sociedades científicas: Anestesiología, Cuidados Críticos, Cirugía General y Aparato Digestivo, así como del Ministerio de Sanidad. Su objetivo es homogeneizar las medidas de actuación en el paciente quirúrgico y así favorecer una recuperación lo más temprana posible (90). Dentro de dicha guía, la OFA se presenta como una alternativa al uso de opioides, con un nivel de evidencia moderado y recomendación débil.

En relación con la cirugía colorrectal, entre las medidas recomendadas se incluyen utilizar OFA durante el intraoperatorio y minimizar el uso de opiáceos (91). Hasta la fecha, la evidencia sobre los beneficios de la anestesia multimodal libre de opiáceos frente a la anestesia tradicional se basa en estudios clínicos pequeños (79-83). Beloeil y colaboradores publicaron el primer ECA multicéntrico destinado a evaluar los beneficios y riesgos de la OFA; sin embargo, el estudio fue interrumpido de forma precoz debido a complicaciones graves (85). En sus conclusiones, los autores sugieren la posibilidad de haber administrado dosis excesivas a los pacientes, lo que subraya la importancia de definir adecuadamente los componentes y las dosis óptimas de la OFA.

De modo similar, Kharasch, basándose en la revisión de Shanthanna, sobre la situación actual de la OFA, concluye que esta podría ser viable en determinados contextos y procedimientos, aunque su eficacia no haya sido demostrada. Además, señala que, en la actualidad, la OFA no ha demostrado: 1) beneficios más allá de las estrategias de ahorro de opiáceos, 2) prevenir el uso excesivo de opiáceos en el postoperatorio, ni 3) evitar la sobreprescripción de los opioides tras la cirugía (86-87)

Por todo ello, resulta fundamental desarrollar nuevos estudios que evalúen con detalle la seguridad y los potenciales beneficios de los regímenes de anestesia multimodales libres de opiáceos.

2.2.- Hipótesis

Como hipótesis principal de este ECA, formulamos que la anestesia libre de opiáceos es más eficaz que la anestesia convencional en cuanto al control del dolor postoperatorio, medido como una reducción del consumo de opiáceos durante el postoperatorio del 50%.

En relación con la seguridad, la OFA no será menos segura en el intraoperatorio en cuanto a la aparición de complicaciones (hipotensión, broncoespasmo y bradicardia); sin embargo, será más segura en cuanto a las complicaciones postoperatorias: hipoxemia postoperatoria (SatO2<94 con necesidad de gafas nasales de 2l), náuseas y vómitos postoperatorios, íleo y desorientación.

Por último, consideramos que, con todo ello, se acelerará el alta del paciente y se reducirá el número de días de estancia hospitalaria en el grupo OFA respecto al grupo OA.

2.2.1.- Objetivo principal

El objetivo principal de este ECA es evaluar la eficacia de la OFA, medida en mg de morfina requerida en el postoperaratorio, frente a la OA en el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica.

2.2.2.- Objetivos secundarios

1. Evaluar la seguridad del uso de una anestesia libre de opiáceos en la cirugía colorrectal laparoscópica.

2. Evaluar la reducción de la hipoxemia postoperatoria en la cirugía colorrectal laparoscópica en pacientes que recibieron OFA frente a OA.

3. Evaluar la reducción de NVPO en la cirugía colorrectal laparoscópica en pacientes que recibieron OFA frente a OA.

4. Evaluar la reducción del íleo postoperatorio en la cirugía colorrectal laparoscópica en pacientes que recibieron OFA frente a OA.

5. Disminuir el número de días de estancia hospitalaria tras una cirugía colorrectal laparoscópica en pacientes que recibieron una anestesia OFA en comparación con una tipo OA.

CAPÍTULO 3

Metodología

3.- METODOLOGÍA

3.0 Itinerario Investigador

Una vez diseñado el protocolo de investigación y como paso previo a su puesta en marcha, fue presentado al comité de Ética de Investigación del hospital de Galdakao-Usansolo. Al tratarse de un ECA basado en el uso de medicación, se requería la aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamento de Euskadi (CEIm). Desde dicho comité se indicó la necesidad de obtener previamente la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y el registro en la base de datos EudraCT. Asimismo, se recomendó acudir a la plataforma de investigación de Biobizkaia para facilitar la tramitación.

Tras un primer contacto con Biobizkaia, en el que se presentó el ECA, se elaboró un presupuesto inicial para la gestión de los trámites, la redacción del consentimiento informado (CI) y futuras auditorías del estudio. Ante la ausencia de financiación, se solicitó una beca al propio HUGU y se optó por las becas de investigación del Gobierno vasco. Ante la ausencia de financiación, la beca concedida por el HUGU resultaba insuficiente para sufragar todos los costes de Biobizkaia, ya que la beca del Gobierno Vasco fue denegada. Finalmente, Biobizkaia decidió financiar el proyecto, asignando un equipo encargado de 1) solicitar los permisos, 2) elaborar el CI y 3) realizar la auditoría del estudio.

El primer paso consistió en obtener la autorización de la AEMPS y el registro en la base de datos EudraCT. Para ello, se presentó el protocolo de actuación junto con la relación de los productos farmacológicos que se utilizarían. Se adjuntaron las autorizaciones de los jefes de servicio de Anestesiología, Cirugía General y Aparato Digestivo junto a Farmacia, así como la autorización de la dirección médica del HUGU. Una vez obtenida la autorización de la AEMPS y completado el registro en la Eudract, se elaboró el CI, que incluía la participación voluntaria del paciente, los objetivos del estudio, la descripción del procedimiento, los riesgos y molestias derivados de la participación, los posibles beneficios y la información relativa a la protección de los datos personales.

Tras la aprobación por parte del CEIm de Euskadi y previo a iniciar el estudio, el auditor asignado por Biobizkaia contactó para coordinar las futuras auditorías. Todos los investigadores

obtuvieron la certificación de Buenas Prácticas Clínicas, el promotor del estudio firmó el seguro de responsabilidad con el HUGU, completó el registro del estudio en el Clinical Trials.

Una vez obtenida toda la documentación, la auditora convocó una primera reunión de coordinación, en la que entregó los sobres sellados de asignación aleatoria de los pacientes y planificación de las futuras auditorías

3.1. Tipo Diseño

Se trata de un ECA prospectivo, doble ciego, con grupos paralelos, en el que los pacientes que van a ser intervenidos de cirugía colorrectal laparoscópica programada serán asignados a recibir OA frente a OFA para evaluar la eficacia de esta última en el control del dolor postoperatorio.

3.2. Periodo de Estudio

Este estudio estima un período de reclutamiento de 24 meses. La duración total del estudio para cada participante será de aproximadamente 1 mes desde la fecha de su intervención quirúrgica. La duración total del estudio se estima en 36 meses, incluido el tiempo necesario tras el reclutamiento del último sujeto para el cierre, edición de la base de datos, el análisis de los datos y la preparación del informe final del estudio.

3.3. Población de Estudio

Pacientes adultos (edad ≥ 18 años) que van a ser intervenidos de cirugía colorrectal laparoscópica programada por parte del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del HUGU

3.4. Criterios de Selección

3.4.1. Criterios de Inclusión

- ✓ Pacientes con edad superior a 18 años.
- ✓ Pacientes sometidos a una cirugía colorrectal laparoscópica programada.
- ✓ Pacientes con clasificación de estado físico (ASA) I-III.
- ✓ Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado del ensayo clínico.

3.4.2. Criterios de Exclusión

- ✓ Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- ✓ Pacientes con alergia a alguno de los fármacos o excipientes del estudio.
- ✓ Cirugía colorrectal laparoscópica de urgencia.
- ✓ Pacientes ASA IV.
- ✓ Pacientes con bloqueo AV, intraventricular o bloqueo sinusal.
- ✓ Síndrome Adam-Stokes.
- ✓ Paciente en tratamiento crónico con betabloqueantes con FC < 50 lpm.
- ✓ Paciente con fracción de eyección < 40% conocida.
- ✓ Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa
- ✓ Epilepsia.
- ✓ Paciente tomador crónico de opiáceos.
- ✓ Paciente discapacitado legalmente.

3.4.3. Criterios de Retirada

Cualquier paciente tiene derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar ninguna explicación, y sin incurrir en ninguna pérdida de su atención médica.

Además, el Investigador Principal puede decidir la retirada prematura de un paciente del ensayo por criterio de seguridad durante el intraoperatorio. La seguridad del paciente en el quirófano es una premisa que nunca puede ser sobrepasada. Durante la intervención pueden ocurrir diferentes situaciones/complicaciones que, aun no estando relacionadas con el objetivo principal de este ensayo clínico, requieran la actuación del anestesiólogo, la interrupción del procedimiento y/o la reconversión a cirugía abierta. Cualquier situación que se prolongue más allá de 30 minutos o que el anestesiólogo piense que la vida del paciente puede estar en riesgo se reconvertirá a una anestesia convencional y el paciente será considerado como una pérdida, siendo retirado del ensayo. Se ha estimado que estas situaciones/complicaciones intraoperatorias pueden presentarse en un 20% de los casos, por lo que estas pérdidas se contemplaron en el cálculo del tamaño muestral. A continuación, se describen algunas de estas situaciones:

- ✓ La aparición de episodios de hipertensión o hipotensión: definidos como TAM desviada más de un 20% respecto a la basal del paciente tanto por encima como por debajo. Dicho episodio presentará una duración superior a 30 minutos a pesar de tomar las medidas habituales para su tratamiento.

- ✓ La aparición de episodios de arritmias no malignas con una duración superior a 30 minutos tras aplicar las medidas farmacológicas habituales no se consigue revertir.
- ✓ La aparición de episodios de desaturación inferiores al 90% con una duración superior a 30 minutos tras aplicar las medidas habituales no se consigue revertir.
- ✓ La aparición de cualquier evento intraoperatorio, más allá de la homeostasis del paciente, en el que su vida corre riesgo de muerte que no sea posible revertir en un intervalo de 30 minutos.
- ✓ Cualquier otra causa que, a juicio de los investigadores, pudiera ser perjudicial para el paciente.

La razón de la interrupción prematura del ensayo debe quedar claramente documentada en la historia clínica del mismo y en la documentación propia del ensayo. Los pacientes que sean retirados no se sustituirán por nuevos. Estos pacientes serán seguidos hasta el final del estudio. Según las guías de Buena Práctica Clínica, los pacientes que suspendan el ensayo prematuramente debido a problemas de seguridad serán seguidos después de la interrupción hasta la resolución, hasta que haya un resultado o hasta que el promotor y el investigador acuerden lo contrario.

3.5 Proceso de aleatorización

La asignación se realizará mediante un algoritmo informático probabilístico con razón de 1:1 entre grupos. Será la Unidad Docente de Investigación del HUGU la responsable de la creación de dicho algoritmo. Para ello, utilizará un mecanismo de asignación simple en bloques permutados de tamaño variable generando la lista de aleatorización. A efectos de seguridad y trazabilidad, la Unidad Docente de Investigación del HUGU guardará una copia de la lista de aleatorización junto a la documentación del procedimiento realizado. Teniendo en cuenta la secuencia generada en la lista de aleatorización, se crearán sobres opacos para garantizar la ocultación de la secuencia generada en dicha lista. Los sobres quedarán depositados en un sitio seguro y accesible del Servicio de Anestesia y Reanimación. El sobre será abierto por el investigador colaborador asignado a dicha tarea por el Investigador Principal. En la apertura de un sobre, el investigador colaborador asignado lo abrirá, firmará y fechará su apertura en el formulario incluido en el sobre. Este formulario quedará dentro del sobre, a efectos de control y posterior auditoría.

3.6 Criterios de finalización o interrupción del estudio

La interrupción prematura del ensayo clínico puede ocurrir por una decisión de las Autoridades Reguladoras, por un cambio en la opinión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos, por problemas de seguridad y/o del fármaco o indicios de ineficacia.

CAPÍTULO 4

Determinación de la muestra y muestreo

4.- DETERMINACIÓN DE LA MUESTRA Y MUESTREO

Esperamos la reducción de las necesidades de opioides postoperatorios en un 50 % en la cirugía colorrectal laparoscópica en pacientes que recibieron OFA frente a la OA.

Asumiendo, según una revisión bibliográfica, que las intervenciones de colon laparoscópico en el contexto de un protocolo ERAS suponen un consumo medio de 8 mg de opiáceos postoperatorios. La OFA supone un ahorro del 50%, es decir, un consumo de 4 mg (80,81).

Para conseguir una potencia del 80,00% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula H_0: La razón de medias es igual a 1 mediante una prueba T-Student bilateral para dos muestras independientes en escala logarítmica, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5,00%, y asumiendo que la media del grupo control (OA) es de 8,00 mg de opiáceos, la media del grupo experimental (OFA) es de 4,00 mg de opiáceos y la desviación típica de ambos grupos en escala logarítmica es de 1,20 mg de opiáceos y que la proporción de pacientes en el grupo control (OA) respecto el total es del 50,00%, será necesario incluir 48 pacientes en el grupo control (OA) y 48 pacientes en el grupo experimental (OFA), totalizando 96 pacientes en el ensayo clínico.

Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de pérdidas/abandonos es del 20,00%, sería necesario reclutar 60 pacientes en cada grupo control (OA) y experimental (OFA), totalizando 120 pacientes en el ensayo clínico.

CAPÍTULO 5

Descripción científica de las variables

5.- DESCRIPCIÓN CIENTÍFICA DE LAS VARIABLES

5.1. Variable Principal

La variable principal se expresa como el consumo de opiáceos, medido en mg de morfina, durante el postoperatorio, considerando que será inferior al 50% en el grupo OFA frente a OA. Se registrará el consumo de opiáceos y los rescates administrados durante la estancia en la Unidad de Reanimación y en la planta de hospitalización.

5.2 Variables Secundarias

- ✓ Datos sociodemográficos: sexo, año de nacimiento, índice de masa corporal, estado de salud según la escala ASA.
- ✓ Datos clínicos relacionados con la intervención quirúrgica: fecha, tipo de intervención, duración de la anestesia, duración de la intervención, variables quirúrgicas (tipo de incisión; longitud de la incisión; tipo de anastomosis; número, tamaño y localización de trocares).
- ✓ Monitorización intraoperatoria del paciente: grado de hipnosis (BIS y CAM), relajación neuromuscular (TOF), temperatura corporal central (SpotON®). Datos ventilatorios (Vt, FR, EtCO2 y FiO2). Variables hemodinámicas (FC, TAS, TAD, TAM) durante la intervención quirúrgica y posteriormente, en reanimación.
- ✓ Administración de fármacos (tipo y dosis total), fluidoterapia, transfusiones sanguíneas y/o profilaxis antiemética.
- ✓ Variables de seguridad intraoperatorias: Las complicaciones intraoperatorias previamente comentadas, se definen como aquellas complicaciones mantenidas durante más de 30 minutos que requieran de la actuación inmediata por parte del anestesiólogo, la interrupción del procedimiento y/o reconversión a cirugía abierta. (Ver aparatado 3.4.3 Criterios de Retirada y apartado 3.6 Criterios de finalización o interrupción del estudio).
- ✓ Datos de valoración clínica en el postoperatorio inmediato en la Unidad de Reanimación: fecha de traslado a la Unidad de Reanimación, estado del paciente (temblores, sensación de frío), monitorización del paciente (FC, TAM, TAS, TAD, SatO2), analgesia pautada y rescates administrados, administración de fármacos vasoactivos (tipo y dosis total) y fecha de traslado a la planta.

La puntuación de 0 a 10 de la escala ENV refleja el nivel de dolor que sufre el paciente y está validada para la valoración del dolor en el postoperatorio tanto en la Unidad de Reanimación como durante la estancia en la planta de hospitalización.

- ✓ Puntuación en la escala del dolor ENV, en la Unidad de Reanimación y en la planta de hospitalización, definiendo una puntuación >5 como no tolerable

- ✓ Número de rescates de morfina requeridos. Los rescates analgésicos hacen referencia al número de bolos de opiáceos mayores que el paciente haya requerido durante su estancia en la Unidad de Reanimación y en la planta de hospitalización.

- ✓ Tiempo hasta el primer rescate requerido, definido como el tiempo transcurrido desde que el paciente sale del quirófano y se administra un rescate por presentar un ENV > 5 durante su estancia en la Unidad de Reanimación.

- ✓ Variables de seguridad postoperatorias:
  - Complicaciones postoperatorias inmediatas definidas como aquellas que ocurren en las primeras seis horas del postoperatorio durante su estancia en Reanimación:
    - Hipoxemia postoperatoria: el riesgo de hipoxemia se define como una SatO2 < 92% con gafas nasales a 2 litros medida por pulsioximetría.
    - Hipotensión o hipertensión: definidos como TAM desviada más de un 20% respecto a la basal del paciente tanto por encima como por debajo.
    - Bradicardia y/o Taquicardia definidas como frecuencias cardiacas inferiores a 60 o superiores a 100 latidos por minuto.
  - Complicaciones postoperatorias en planta de hospitalización:
    - Incidencia de Náuseas y Vómitos postoperatorios (NVPO): número de episodios de náuseas y vómitos y la medicación de rescate requerida.
    - Íleo postoperatorio: la presencia de íleo se define como la incapacidad de tolerar por vía oral y la ausencia de transito intestinal. La ausencia de íleo se definirá como el resultado de la combinación de la tolerancia a los alimentos sólidos y haber presentado transito y/defecado.

- Otras complicaciones quirúrgicas: hemorragia, dehiscencia de sutura, infección de la herida quirúrgica, peritonitis.
- Otras complicaciones médicas: desde insuficiencia cardíaca, respiratoria o renal hasta cuadros de shock séptico.

✓ Datos de valoración clínica en el postoperatorio durante ingreso en Planta de Hospitalización: funcionamiento del catéter interfascial, incorporación al sillón, capacidad de deambulación, inicio de tolerancia a líquidos y a dieta, fecha retirada sondaje vesical, fecha retirada fluidoterapia, fecha retirada vía periférica, valoración cuadro confusional (según la definición del DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders –IV), duración estancia en planta, fecha de alta hospitalaria y causas retraso en alta hospitalaria.

✓ Días de estancia hospitalaria: definidos como el número de días desde la fecha en que el paciente es intervenido.

✓ Datos de valoración clínica a los 15 días después de recibir el alta hospitalaria: valoración del dolor (severidad y frecuencia) y analgesia tomada.

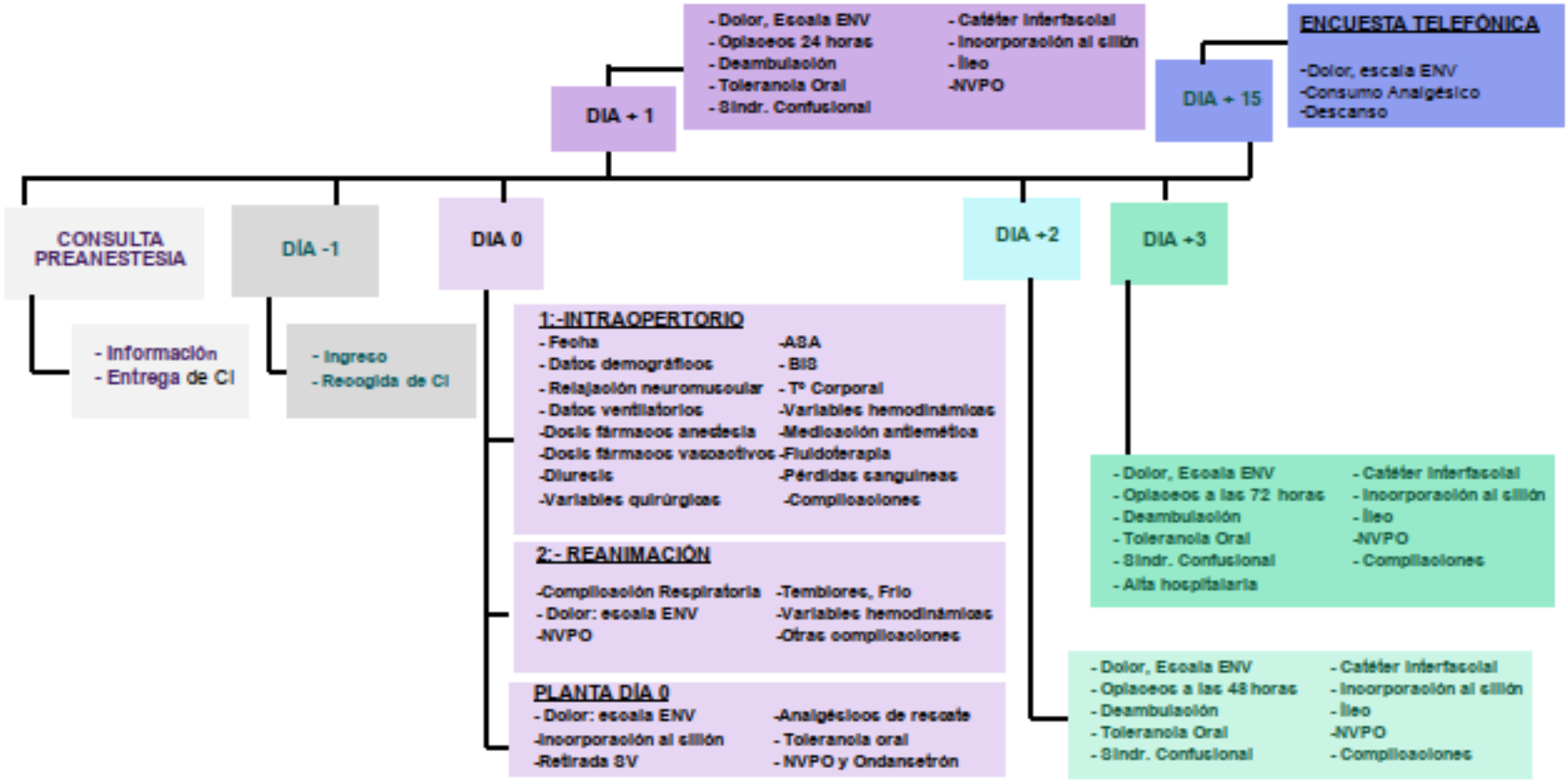


Figura 5: Esquema cronológico de las variables a estudio

CAPÍTULO 6

Descripción del manejo clínico y plan de estudio

6.- DESCRIPCIÓN DEL MANEJO CLÍNICO Y PLAN DE ESTUDIO

6.1. Visita de pre-intervención quirúrgica en consulta de preanestesia: reclutamiento de pacientes y asignación de tratamiento

Se ofrecerá participar en el ensayo clínico a aquellos pacientes que cumplan los criterios de selección (ver el apartado “Criterios de Selección”).

Los pacientes se reclutarán por parte del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (HUGU) en la consulta de preanestesia. El reclutamiento lo efectuará el investigador principal o aquellos investigadores colaboradores en los que el investigador principal delegue dicha tarea. El anestesiólogo encargado de la consulta de preanestesia explicará al paciente en qué consistiría su participación en el estudio por medio de la hoja informativa. El paciente, a su vez, podrá consultar todas las dudas que considere oportunas con el fin de aclararlas respecto al estudio. Para participar en el estudio si lo desea de forma libre y voluntaria se le entregará el consentimiento informado

Si el paciente desea participar en el ensayo, firmará el consentimiento informado del ensayo y se le asignará un código de paciente. El día de la intervención quirúrgica, el anestesiólogo asignado a ese quirófano abrirá el sobre de aleatorización correspondiente al código de paciente. Así, el paciente será aleatorizado a uno de los dos grupos de intervención mediante un sistema informático (ver apartado 3.5):

- Grupo experimental: Anestesia Libre de Opiáceos (OFA) (véase tabla 1)
- Grupo control: Anestesia Balanceada Tradicional (OA) (véase tabla 2)

PROTOCOLO ANESTÉSICO

Grupo experimental: Anestesia Libre de Opiáceos (OFA)

A los pacientes que sean asignados a dicho grupo se calculará previo a la intervención su peso ideal siguiendo la ecuación de Paul-Broca.

P (kg) = Estatura (cm) – 100

Hombres +/- 10%

Mujeres+/-15%

GRUPO EXPERIMENTAL: GRUPO OFA

Tabla 1: Régimen protocolo anestesia libre de opiáceos

FARMACO	INDUCCIÓN	MANTENIMIENTO	EMERSION	REANIMACIÓN	PLANTA
PROPOFOL	X 2,5 mg/kg/bolo				
DESFLUORANO	CAM > 0.7; BIS 40------	----------	X		
ROCURONIO	X 1,2 mg/kg/bolo--	-0,6 mg/kg/TOF 2----------	X		
SUGAMADEX			X 4 mg		
DEXMEDETOMIDINA	X 0,3-0,5 mg/kg/PC	----------	X		
KETAMINA	X 0,25 mg/kg/bolo	0,15 ug/Kg/h----------	X		
MAGNESIO	X 40 mg/kg/bolo	5 mg/kg/h----------	X		
LIDOCAINA	X 1,5 mg/kg/bolo--	1 mg/kg/h----------	X		
DEXAMETASONA	X 0,15 mg/kg/bolo				
ONDANSETRÓN			X 4 mgr		4 mg si NVPO
PARACETAMOL	1 gr/8h				1 gr/8h
LEVOBUPIVACAINA 0.25%			X 8-10 ml/h catéter interfascial-	----------	----------X
DEXKETOPROFENO	50mgr/8h				50 mg/8h
CL MORFICO				X 3mg/20min/ EVA>5	
MEPERIDINA					50 mg/ h si EVA > 5

Grupo Control: Control OA

Tabla 2: Régimen protocolo anestesia basada en opiáceos

FARMACO	INDUCCIÓN	MANTENIMIENTO	EMERSION	REANIMACIÓN	PLANTA
PROPOFOL	X 2,5 mg/kg/bolo				
DESFLUORANO	X CAM >0.7: BIS 40-----	----------	X		
ROCURONIO	X 1,2 mg/kg/bolo--	-0,6 mg/kg/TOF 2----------	X		
SUGAMADEX			X 4 mg		
REMIFENTANILO	X TCI Minto : BIS 40-60	----------	X		
CL MORFICO			0,15-0,20 mg/kg/bolo	X 3mg/20min/ EVA>5	
DEXAMETASONA	X 0,15 mg/kg/bolo				
ONDANSETRÓN			X 4 mgr		4 mg si NVPO
PARACETAMOL	1 gr/8h				1 gr/8h
LEVOBUPIVACAINA 0.25%			X 8-10 ml/h catéter interfascial----------	----------	----------X
DEXKETOPROFENO	50mgr/8h				50 mg/8h
MEPERIDINA					50 mg/ h si EVA > 5

En el postoperatorio (en la Unidad de Reanimación y en la Planta de Hospitalización) se instaurará un protocolo analgésico que garantice el confort del paciente buscando evitar los efectos secundarios de los opioides.

El proceso de recogida de datos se realizará de forma coordinada con el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Los anestesiólogos responsables de la Unidad de Reanimación y de la Unidad Aguda del dolor (UDA), así como el cirujano de planta, todos ellos ciegos, para el protocolo anestésico aplicado al paciente, recogerán los datos del estudio de la historia clínica del paciente. Posteriormente, serán transferidos al cuaderno de recogida de datos (CDR) y a la base de datos para su análisis ulterior. Durante el periodo de recogida de datos, así como durante el análisis, el paciente y los investigadores serán ciegos respecto al grupo al que pertenece cada paciente. El anestesiólogo responsable del quirófano será el único que no será ciego en el estudio; él no participará en la recogida de datos posterior.

6.2. Visita de intervención quirúrgica: INTRAOPERATORIO

Ver 16.1: Anexo Cuaderno recogida de datos página 157

En ambos grupos se registrará:

- ✓ Fecha de intervención
- ✓ Datos demográficos
- ✓ Estado de salud del paciente según escala ASA
- ✓ Variables hemodinámicas: FC, TAS, TAD y TAM
    - La hipotensión registrada se define como una TAS < 80 mmHg y/o TAM < 60 mmHg en el momento del registro según el protocolo del estudio-
    - La hipertensión registrada se define como una TAS > 160 mmHg y/o TAM > 100 mmHg en el momento del registro según el protocolo del estudio.
    - La bradicardia registrada se define como frecuencia cardíaca < 60 latidos en el momento del registro según el protocolo del estudio.
    - La taquicardia registrada se define como una frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto en el momento del registro según el protocolo del estudio.
    - La hipotensión se define como una TAS < 80 mmHg y/o TAM < 60 mmHg y/o la necesidad de administrar fármacos vasopresores.
    - La hipertensión se define como una TAS > 160 mmHg y/o TAM > 100 mmHg y/o la necesidad de tratamiento con vasopresores.

- La bradicardia se define como frecuencia cardíaca < 60 latidos por minuto y/o necesidad de administrar atropina y/o efedrina.
- La taquicardia se define como una frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto y/o la necesidad de administrar fármacos frenadores cardíacos

- ✓ Grado de hipnosis: BIS y CAM
- ✓ Relajación neuromuscular del paciente: TOF
- ✓ Temperatura corporal central: SpotOn®
- ✓ Dosis de fármacos anestésicos administrados al paciente.
- ✓ Dosis de fármacos vasoactivos administrados al paciente.
- ✓ Dosis de medicación antiemética administrada al paciente según la escala de Apfel.
- ✓ Datos ventilatorios tanto al inicio como al final de la intervención: Vt, FR, EtCO2 y FiO2
- ✓ Fluidoterapia administrada, diuresis y pérdidas sanguíneas estimadas
- ✓ Complicaciones intraoperatorias que requieren interrumpir el procedimiento: desaturación grave, hipo y/o hipertensión grave, hemorragia grave.
- ✓ Variables quirúrgicas: tipo y longitud de la incisión, tipo de anastomosis (mecánica o manual), número de trocares colocados, tamaño y localización de estos.

En los 30 minutos previos a la finalización de la intervención se administrará la profilaxis antiemética a base de ondansetrón 4 mg según la escala de Apfel. Al finalizar la intervención, el paciente será extubado en el quirófano tras comprobar que presenta un volumen espiratorio > 5-8 mL/kg, FR 12-24 rpm, ausencia de curarización definida como T4/T1 > 90% del TOF, SatO2 > 95% con FiO2 < 50%, respuesta verbal y motora a órdenes simples, temperatura central > 36°C

La extubación será el final de la fase intraoperatoria para ser trasladado a la Unidad de Reanimación.

6.3. Visita de seguimiento: INGRESO EN UNIDAD DE REANIMACIÓN: POSTOPERATORIO INMEDIATO

Ver 16.1: Anexo Cuaderno recogida de datos página 157

A su llegada, el paciente estará a cargo del anestesiólogo responsable de la Unidad de Reanimación, se monitorizará al paciente y registrará:

- ✓ El riesgo de hipoxemia se define como una SatO2 < 94% con gafas nasales de 2 litros medido por pulsioximetría. La cantidad de oxígeno extra aportado, para mantener SatO2 > 92%, será registrada, así como la duración.

- ✓ Presencia de temblores o la sensación de frío a su llegada.
- ✓ Dolor a su llegada, según la escala analgésica ENV en reposo y en movimiento, y cada 60 minutos durante su estancia en la Unidad de Reanimación hasta el alta. Si el paciente no presenta complicaciones a las 4 horas, será dado de alta a la planta hospitalaria. La analgesia se garantizará mediante la colocación del kit analgésico junto a una infusión de anestésico local a través del catéter interfascial, según el protocolo vigente en el Servicio de Anestesia del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo.
- ✓ En caso de presentar ENV > 5, se administrará un rescate de morfina de 3 mg repetible cada 30 minutos hasta el control del dolor.
- ✓ Estabilidad hemodinámica: FC, TAS, TAD y TAM cada 60 minutos hasta el alta. En caso de requerir fármacos vasoactivos, se registrarán, junto a su dosis total.
- ✓ NVPO según la siguiente escala:
    - Náusea: 0. Nº. 1. Un episodio. Nº 2. Dos o más episodios
    - Vómito: 0. Nº. 1. Un episodio. Nº 2. Dos o más episodios.

Se administrarán 4 mg de ondansetrón como medicación de rescate en caso de dos o más episodios de náuseas y/o vómitos. En caso de dos o más episodios de vómitos, se colocará una SNG

6.4. Visitas de seguimiento: INGRESO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN

PLANTA DÍA +0

Ver 16.1: Anexo Cuaderno recogida de datos página 157

Una vez que el paciente suba a planta desde la Reanimación, se registrará:

- ✓ Dolor según la escala ENV en reposo y movimiento
- ✓ Incorporación al sillón
- ✓ Inicio de tolerancia a líquidos y/o sólidos: agua, zumo infusiones
- ✓ Retirada de sondaje vesical
- ✓ Incidencia de NVPO. Nº de episodios
- ✓ Necesidad de rescate de Ondansetrón.

Excepto en las intervenciones de recto en las que se retirará la sonda vesical a las 48 horas según el protocolo de cirugía del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo

.

PLANTA DÍA +1

Ver 16.1: Anexo Cuaderno recogida de datos página 157

El anestesiólogo encargado de la Unidad del Dolor Agudo (UDA) evaluará al paciente y registrará:

- ✓ Dolor según la escala ENV en reposo y movimiento.
- ✓ Funcionamiento del catéter interfascial.
- ✓ Consumo de opiáceos necesitados de rescate tras la intervención durante las primeras 24 horas en mg.
- ✓ Incorporación al sillón
- ✓ Deambulación por la habitación y/o planta
- ✓ Presencia de Íleo
- ✓ Tolerancia oral: dieta absoluta, dieta líquida, semisólida o sólida
- ✓ Retirada de catéter interfascial
- ✓ Incidencia de NVPO, así como dosis de rescate antiemético administrada.
- ✓ Retirada de la sonda urinaria
- ✓ Presencia de síndrome confusional

PLANTA DÍA +2

Ver 16.1: Anexo Cuaderno recogida de datos página 157

El anestesiólogo encargado de la UDA registrará los parámetros del Día +1 y, además:

- ✓ Retirada del catéter interfascial según el protocolo del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo.
- ✓ Progresión en la tolerancia oral
- ✓ Retirada de la sonda urinaria
- ✓ Presencia de complicaciones médicas o quirúrgicas

PLANTA DÍA +3

Ver 16.1: Anexo Cuaderno recogida de datos página 157

El cirujano de planta, además de los parámetros recogidos en el Día +2, registrará las siguientes variables:

- ✓ Progresión de la tolerancia
- ✓ Retirada de la vía periférica
- ✓ Alta hospitalaria. En caso contrario, registrará la causa.

Se registrará si el paciente ha sido dado de alta hospitalaria. En caso contrario, registrará la causa.

6.5. Visita Final: CONSULTA TELEFÓNICA

Ver 17.1: Anexo Cuaderno recogida de datos página 145

A los 10-15 días tras el alta hospitalaria se realiza una valoración del dolor (severidad y frecuencia) mediante una encuesta telefónica. Se pregunta por la intensidad del dolor, según la escala ENV, desde el día del alta hospitalaria y su interferencia con su vida cotidiana. Además, se registra el consumo de analgésicos necesitados por día y su frecuencia.

CAPÍTULO 7

Descripción del manejo clínico y plan de estudio

7.- PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Ensayo clínico con principios activos de especialidades farmacéuticas en condiciones de uso autorizadas. Ver Fichas técnicas de los medicamentos: Propofol, desfluorano, rocuronio, sugammadex, dexmedetomidina, ketamina, sulfato de magnesio, lidocaína, paracetamol, dexketoprofeno, levobupivacaína, dexametasona, morfina, meperidina, remifentanilo y metamizol.

Todos los medicamentos en investigación serán recepcionados desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo.

La medicación estará almacenada en el Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo bajo las condiciones de almacenamiento especificadas por el fabricante (según la ficha técnica).

El Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo será el encargado de dispensar toda la medicación del estudio al Servicio de Anestesia.

La dispensación se realizará según los procedimientos normalizados del centro, llevando siempre un control de su administración. Se realizará un registro de la dispensación mediante las hojas destinadas a tal efecto, anotando el lote, la fecha de caducidad y el número de unidades suministradas.

CAPÍTULO 8

Seguridad

8.- SEGURIDAD

Los sujetos reclutados en este estudio no serán expuestos a ningún procedimiento que pudiera poner en peligro su seguridad.

Por tratarse de un ensayo clínico, se recogerán todos los acontecimientos adversos (AAG) que se presenten durante el estudio.

8.1. Definiciones

Acontecimiento adverso (AA) es cualquier incidencia perjudicial para la salud de un paciente o sujeto del ensayo clínico tratado con un medicamento o producto en investigación, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento o producto en investigación, esté o no relacionado con el medicamento o producto de investigación.

Reacción Adversa (RA) es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento o producto en investigación, independientemente de la dosis administrada.

A diferencia de un AA, en el caso de una RA existe una sospecha de relación causal entre el medicamento o producto en investigación y el acontecimiento adverso.

Criterios de imputabilidad

Se establecerá, basándose en un juicio clínico, la relación de causalidad entre el medicamento o producto en investigación y la aparición del AA, como:

- **Definitiva**: existe secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento o producto en investigación y la aparición del AA. Dicho acontecimiento coincide con las RA descritas para el medicamento o producto en investigación, mejora con la supresión de este, reaparece tras su readministración y no puede ser explicado por causas alternativas.

- **Probable**: existe secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento o producto en investigación y la aparición del AA. Dicho acontecimiento coincide con las RA descritas para el medicamento o producto en investigación, mejora tras la interrupción del tratamiento y no puede ser explicado por otras alternativas

- **Posible**: existe secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento o producto en investigación y la aparición del AA. Dicho acontecimiento coincide con las RA descritas para el medicamento o producto en investigación, pero puede ser explicado por causas alternativas.

- **Condicional o Improbable**: existe secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento o producto en investigación y la aparición del AA. Dicho acontecimiento no debe coincidir con las RA descritas para el medicamento o producto en investigación y puede ser explicado por causas alternativas.

- **No Relacionada**: no existe secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento o producto en investigación y la aparición del AA. Dicho acontecimiento no coincide con las RA descritas para el medicamento o producto en investigación y puede ser explicado por causas alternativas.

A efectos de notificación expeditiva, se considerarán como relacionadas las categorías: definitiva, probable y posible; y como no relacionadas la categoría condicional o improbable.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio es responsabilidad del investigador principal del centro de investigación o de la persona designada por este.

Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG) es cualquier acontecimiento o reacción adversos que, a cualquier dosis:

• Provoca la muerte del paciente

• Amenace la vida del paciente

• Requiera la hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente

• Provoca invalidez o incapacidad permanente o importante de lugar a una anomalía o malformación congénita

A efectos de notificación, se tratarán como graves aquellas sospechas de AA o RA que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca alguna de las consecuencias anteriormente descritas.

El concepto “amenaza para la vida del paciente” hace referencia a que, en opinión del investigador, el paciente en el momento del AA o RA está en un riesgo real de muerte; no se

refiere a que el AA/RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en el caso de haber sido más intenso.

No debe confundirse el concepto "grave (serious)", descrito anteriormente, con "intenso (severe)" que se refiere a la intensidad del AA o RA (leve/moderado/severo).

La intensidad se clasificará de acuerdo con la siguiente escala:

− Leve: acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta duración, que no afectan sustancialmente la vida del paciente.

− Moderado: acontecimientos adversos que causan suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.

− Intenso: acontecimientos adversos que suponen una incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual del paciente.

Reacción Adversa Grave Inesperada (RAGI) es aquella reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un producto en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un producto autorizado).

El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no se basará en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades del producto en investigación.

8.2. Manejo de los Acontecimientos Adversos / Reacciones adversas

El equipo investigador hará el seguimiento y recogerá de manera sistemática los AA desde la primera administración del medicamento o producto en investigación hasta la visita final de seguimiento del sujeto.

Todos los AA deben documentarse en la Historia Clínica del paciente y en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).

Se seguirá cualquier AA o cualquier resultado de laboratorio anormal que se considere clínicamente relevante, hasta llegar a una resolución satisfactoria, hasta que se estabilice o hasta que pueda ser explicado por otras causas y el juicio clínico indique que no son necesarias más evaluaciones.

8.3. Procedimientos para la notificación de AAG

En caso de que se produzca una AAG que deba notificarse al Promotor, el Investigador Principal o un miembro del equipo investigador cumplimentará y firmará el "Formulario de Notificación de Acontecimientos Adversos Graves" y lo enviará al Promotor por correo electrónico (a la siguiente dirección) inmediatamente y siempre dentro de las 24 horas posteriores a tener conocimiento del acontecimiento:

Plataforma de Investigación Clínica

Soporte de la Ejecución de la Investigación Clínica (SEIC)

seic.biocrucesbizkaia@osakidetza.eus

8.4. Notificación expeditiva de RAGIs a Autoridades Sanitarias/CEIs

El Promotor es responsable de notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS (a través del portal UE), a los CEIs y a las Comunidades Autónomas (CCAA), todas las RAGI que se recojan en el estudio, siguiendo el procedimiento indicado en la legislación vigente.

El plazo de notificación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas por el Promotor a la AEMPS dependerá de la gravedad de la reacción y se determinará como sigue:

a) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, mortales o que pongan en peligro la vida, lo antes posible y, en cualquier caso, en el plazo de siete días después de que el Promotor haya tenido conocimiento de la reacción.

b) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas no mortales o que no pongan en peligro la vida, a más tardar quince días después de que el Promotor haya tenido conocimiento de la reacción.

c) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, mortales o que pongan en peligro la vida, que en un principio no hayan sido consideradas tales, lo antes posible y, en cualquier caso, a más tardar siete días después de que el Promotor haya tenido conocimiento de que la reacción es mortal o pone en peligro la vida. Cuando sea preciso para garantizar la notificación rápida, el Promotor podrá realizar una notificación inicial incompleta que deberá ser completada en lo posible en los ocho días siguientes.

CAPÍTULO 9

Gestión y recogida de datos

9.- GESTIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

9.1 Identificación de los Datos Fuente

Como documento fuente se entienden todas aquellas observaciones o anotaciones registradas sobre las intervenciones clínicas, así como todos los informes y anotaciones necesarios para la reconstrucción y evaluación del Cuaderno de Recogida de Datos del estudio (Anexo 1).

Básicamente, aunque no exclusivamente, los documentos fuente están compuestos por: los documentos y anotaciones que forman parte de la Historia Clínica del sujeto participante y las diferentes encuestas que se van a recoger en el centro.

Siempre que sea posible, el documento original debería mantenerse como documento fuente; sin embargo, se acepta que se aporte una fotocopia siempre que esta sea clara, legible y una copia exacta del documento original.

El Promotor garantizará que los investigadores o instituciones vinculadas permitan el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de auditorías, la revisión por el CEIm, así como la inspección del estudio por las autoridades sanitarias (si procede).

9.2 Garantía de Calidad de los Datos

El Promotor revisará y aprobará el protocolo del estudio y sus posibles modificaciones en el futuro, solicitará la autorización del estudio al CEIC de Euskadi, solicitará la conformidad del director de la Institución, y será responsable también de revisar y aprobar el informe final del estudio. El Investigador Principal es responsable de revisar y aprobar el protocolo del estudio y sus posibles modificaciones en el futuro, firmar el compromiso de Investigador Principal, garantizar que las personas implicadas en el centro respetarán la confidencialidad de la información de los sujetos participantes y proteger los datos de carácter personal, y revisar y aprobar junto al Promotor el informe final del estudio. Todos los miembros del equipo

investigador evaluarán la elegibilidad de los sujetos del estudio, informarán y solicitarán el consentimiento informado por escrito, recogerán los datos de fuente del estudio en la Historia Clínica y los trasladarán al Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

9.3 Gestión de Datos

La gestión de la recogida y el procesamiento de los datos del estudio se realizará mediante el diseño de un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) en formato papel, en el que los investigadores asignados a dicha tarea introducirán los datos fuente de cada sujeto participante en el estudio. Se cumplirá la legislación vigente en términos de protección de la confidencialidad de los datos (Reglamento Europeo 2016/679, de 27 de abril, 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 Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). Para ello, cada sujeto participante recibirá un código alfanumérico de identificación en el estudio que no incluirá ningún dato que permita su identificación personal (CRD codificado). El Investigador Principal dispondrá de un listado independiente que permitirá la conexión de los códigos de identificación de los sujetos participantes en el estudio con los datos clínicos y personales de los mismos. Dicho documento estará archivado en una zona segura de acceso restringido, bajo la custodia del Investigador Principal y nunca saldrá del centro.

Una vez que los CRDs en papel estén completos y cerrados por el Investigador Principal, los datos serán traspasados a una Base de Datos Access Office 365. Al igual que en los CRDs, la Base de Datos cumplirá la legislación vigente en términos de protección de la confidencialidad de los datos (Reglamento Europeo 2016/679, de 27 de abril, 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 Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) en la cual no se incluirá ningún dato que permita la identificación personal de los sujetos participantes. El traspaso de los datos desde el CRD en papel a la base de datos electrónica se realizará mediante la técnica de doble entrada de datos. Este será realizado por los investigadores colaboradores del proyecto. Los datos serán gestionados y tabulados con reglas de coherencia y rangos lógicos para controlar incongruencias durante la tabulación de los datos. Se llevará a cabo un proceso de validación

de los datos clínicos ejecutando filtros informáticos basados en reglas de validación que identifiquen de forma automatizada valores faltantes o incongruencias de los datos clínicos según el Protocolo. Adicionalmente, se realizará una edición y validación manual utilizando técnicas estadísticas descriptivas y exploratorias para complementar la detección de errores lógicos y valores inconsistentes.La Base de Datos se considerará cerrada tras completar todos los procesos de Gestión de Datos y resolver de forma satisfactoria las discrepancias y errores en los datos. Cualquier cambio en las bases de datos posteriores a su cierre solo podrá ser realizado tras acuerdo por escrito entre el Investigador Principal y los coordinadores técnicos del proyecto.

CAPÍTULO 10

Análisis estadístico

10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente, se realizará un análisis exploratorio de los datos. Se hallarán medias y desviaciones estándar (o medianas y rangos intercuartílicos en caso de que no sigan una distribución normal) para las variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se usará para comprobar la normalidad de las variables continuas.

Con el fin de evaluar la homogeneidad entre ambos grupos de estudio, se aplicarán para variables continuas basales la T de Student para dos muestras independientes (o la prueba no paramétrica de Wilcoxon en caso de que la variable muestre una distribución no gaussiana) así como la prueba de la Chi-cuadrado (o la prueba Exacta de Fisher según el caso) para exposiciones categóricas recogidas al inicio del estudio.

El análisis primario se realizará para un contraste unilateral, comparando las medias del consumo de opiáceos en el postoperatorio entre los grupos OFA y OA. Los resultados de los análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo deberán mostrar la eficacia de la OFA en comparación con la atención habitual, para apoyar la interpretación.

Los análisis de seguridad se analizarán en la población ITT. Los análisis se realizarán mediante la prueba de la χ^2 para los datos dicotómicos, una prueba de la t independiente para los datos continuos normalmente distribuidos y la prueba de Mann-Whitney para los datos continuos asimétricos. La prueba de normalidad de las distribuciones de los datos se basará en la prueba de Shapiro-Wilk.

Para determinar las diferencias de los valores evolutivos del consumo de opiáceos postoperatorios entre los grupos OFA y OA, se desarrollarán modelos univariantes generalizados mixtos, cuya variable respuesta es el valor del consumo de opiáceos postoperatorios medido en cada uno de los puntos del estudio establecidos. Como variables independientes, además del grupo comparativo OFA vs OA, se considerarán las covariables observadas en el estudio. Finalmente, se realizará un modelo multivariante generalizado mixto.

La variable dependiente será el valor del consumo de opiáceos, y se incluirán las covariables cuyo p-valor en el univariante es menor que 0,20. Mediante el proceso de *retroalimentación*, se hallará el modelo final.

Por otro lado, para modelizar el número de rescates de morfina necesitados, se desarrollarán, tanto univariantes como multivariantes, modelos de regresión de Poisson o modelos de regresión binomial negativa (de acuerdo con el grado de sobredispersión observado en los datos). Las variables dependientes serán las arriba mencionadas, y como variables independientes se considerarán aquellas con un p-valor <0.20 en el análisis univariante. Del mismo modo, se modelizará la estancia hospitalaria registrada en este estudio.

Las complicaciones intra- y postoperatorias serán otro de los aspectos a evaluar. Para cada una de las complicaciones, se desarrollarán modelos de regresión logística.

Siguiendo el mismo procedimiento de desarrollo de las anteriores modelizaciones descritas, el modelo multivariante de regresión logística final se considerará aquel con variables independientes estadísticamente significativas, con un área bajo la curva ROC > 0.7 (un área bajo la curva > 0.70 se considera una discriminación aceptable) y una buena calibración (p-valor derivado del test de Hosmer-Lemeshow > 0.05).

Finalmente, se evaluará el tiempo hasta el primer rescate necesitado. Para tal fin, se hallarán medianas y rangos intercuartílicos del mismo según el grupo de estudio (OFA, OA) y se aplicará una prueba log-rank para evaluar las diferencias entre ambos grupos. Posteriormente, se desarrollará un modelo multivariante de regresión de Cox de supervivencia para determinar los predictores potenciales del tiempo hasta el primer rescate. Un c-index superior a 0.7 determinará una discriminación aceptable. La calibración del modelo se evaluará mediante el test GND, siendo un p-valor >0.05 una calibración aceptable.

Todos los cálculos estadísticos se harán mediante el software SAS System v.9.4 y se considerará estadísticamente significativo un p-valor < 0.05.

CAPÍTULO 11

Resultados

11.- RESULTADOS

Desde mayo de 2022 hasta junio de 2024, se seleccionó un total de 160 pacientes que próximamente iban a ser intervenidos de una cirugía laparoscópica colorrectal. Entre los pacientes evaluados: 46 fueron excluidos por criterios predefinidos: ASA IV, alergia a fármacos incluidos en el protocolo como AINEs o alguna disfunción orgánica severa (por ejemplo, disfunción cardíaca severa). Por otro lado, 10 pacientes rechazaron participar tras recibir la información pertinente, por lo que un total de 104 pacientes fueron finalmente aleatorizados conforme a la guía CONSORT y asignados de forma equitativa a anestesia libre de opiáceos (OFA=52) o anestesia con opiáceos (OA, n=52). Durante el seguimiento, en el grupo OFA cinco pacientes fueron excluidos del análisis: un paciente requirió una reintervención en las primeras 24 horas postoperatorias por hemorragia postoperatoria (n=1), tres pacientes fueron reconvertidos a cirugía abierta debido a dificultad técnica e imposibilidad de continuar con la cirugía laparoscópica (n=3) y un paciente solicitó el desenmascaramiento al día +1 del grupo al que pertenecía (n=1). En el grupo OA, se excluyó un paciente por reconversión a cirugía abierta secundaria a sangrado intraoperatorio (n=1). Finalmente, 98 pacientes estuvieron disponibles para el análisis primario (OFA n=47; OA n=51). Durante el análisis de los datos no se registraron pérdidas. En la siguiente figura 6 se muestra el diagrama de flujo del estudio conforme a las pautas CONSORT

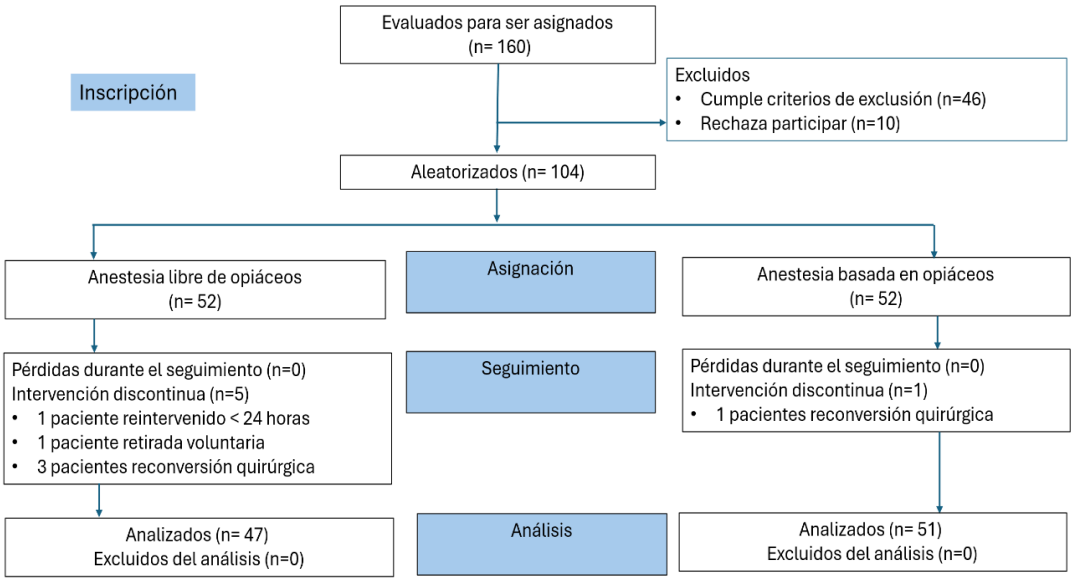


Figura 6: Diagrama de flujo según CONSORT 2010

11.1 Características Sociodemográficas

Un análisis descriptivo de la muestra nos indica que un mayor número de hombres fueron incluidos respecto a las mujeres (58,2% frente a 41,8%), proporción que se mantuvo de forma similar en los grupos de estudio y control.

La edad media de los pacientes fue de 69 años en ambos grupos, con rangos de 39-91 años en el grupo OFA y de 38-84 años en el grupo OA; la edad no constituyó criterio de exclusión para el estudio.

El estado nutricional se evaluó mediante el índice de masa corporal (IMC), considerando sobrepeso a pacientes con IMC 25-30, obesidad grado I a IMC 30-35, obesidad grado II a IMC 35-40 y obesidad grado III o mórbida a IMC superior a 40. La población del estudio presentó, en conjunto, un IMC medio de 28,90, catalogándose como sobrepeso. El IMC medio del grupo OFA fue 26,88 (sobrepeso), mientras que el grupo OA fue 30,76 (obesidad grado I).

La clasificación ASA, aplicada en la consulta de preanestesia para evaluar el estado físico del paciente, evalúa su salud general y comorbilidades en un intento de clasificar su riesgo anestésico y quirúrgico, mostró que el 60% de los pacientes eran ASA II, un 35% ASA III y el 4% ASA I, relación que se mantuvo entre los grupos.

Cuando se analizó la distribución de estas características clínico-demográficas en ambos grupos (OFA vs OA), no se observaron diferencias significativas. Esta información se recoge en la tabla 3.

Tabla 3: Distribución de las características clínico-sociodemográficas de los pacientes

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Género				0.4954
Hombre	57 (58.2)	29 (61.7)	28 (54.9)	
Mujer	41 (41.8)	18 (38.3)	23 (45.1)	
Edad				0.6720
Media (SD)	69.76 (11.35)	69.96 (12.57)	69.57 (10.22)	
Min–Max	38.00–91.00	39.00–91.00	38.00–84.00	
IMC				0.9433
Media (SD)	28.90 (19.21)	26.88 (3.51)	30.76 (26.41)	
Min–Max	19.20–35.50	20.00–35.50	19.20–35.50	
ASA				0.5357
1	4 (4.1)	3 (6.4)	1 (2.0)	
2	59 (60.2)	28 (59.6)	31 (60.8)	
3	35 (35.7)	16 (34.0)	19 (37.3)	
Tipo de intervención				0.9311
Hemicolectomía derecha	38 (38.8)	18 (38.3)	20 (39.2)	
Hemicolectomía transversa	4 (4.1)	2 (4.3)	2 (3.9)	
Hemicolectomía izquierda	37 (37.8)	19 (40.4)	18 (35.3)	
Resección anterior baja	19 (19.4)	8 (17.0)	11 (21.6)	

Para facilitar la comprensión de los resultados estos se mostrarán en diferentes apartados según el momento en el que son recogidas las variables: 1) intraoperatorio (desde que el paciente es llevado al quirófano desde la planta de hospitalización de cirugía hasta que el paciente es ingresado en la unidad de reanimación) 2) reanimación (desde que el paciente es ingresado para su vigilancia postoperatoria inmediata hasta que es dado de alta a la planta de cirugía general) 3) planta (desde el ingreso derivado de la unidad de reanimación hasta el alta hospitalaria). Este último periodo está dividido en: día 0, día +1, día +2, día +3, que son periodos de seguimiento de los pacientes según el protocolo del estudio en planta de hospitalización. Posteriormente, se recogió la fecha del alta y a los 15 días del alta hospitalaria se realizó una encuesta telefónica, siendo el apartado final.

11.2. Intraoperatorio

El periodo intraoperatorio está dividido en: la medicación administrada según el grupo, las variables hemodinámicas y sus tendencias, la fluidoterapia y la hemoterapia administrada, criterios de retirada por complicaciones mayores y, por último, los tiempos y las variables quirúrgicas que pueden influir en el dolor postoperatorio.

11.2.1 Medicación administrada

La distribución de la medicación se realizó en función del régimen anestésico adscrito a cada paciente. La medicación común para ambos grupos fue la siguiente:

- inductor y mantenimiento anestésico: propofol y desfluorano
- relajante neuromuscular: rocuronio
- antagonista del relajante neuromuscular: sugammadex
- analgésicos: paracetamol, dexametasona, dexketoprofeno y levobupivacaína
- Antieméticos: ondansetrón

Como podemos observar en la tabla 4, no se observaron diferencias entre ambos grupos.

Tabla 4: Medicación común a cada grupo**.**

Variable	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Propofol				
Si	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Rocuronio				
Si	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Desfluorano				
Si	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Paracetamol				
Si	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Sugammadex				0.9412
Pérdida	1 (1.0)	1(2.1)		
No	2 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.0)	
Si	96 (97.9)	46(97.8)	50 (98.0)	
Dexametasona				0.9812
No	1 (1.0)	1 (2.1)		
Si	97 (100)	46 (100)	51 (100)	
Dexketoprofeno				0.0294
Pérdida	1 (1.0)	1 (2.1)		
No	10 (10.3)	8 (17.4)	2 (3.9)	
Si	87 (89.7)	38 (82.6)	49 (96.1)	
Levobupivacaina interfascial				0.8341
Pérdida	1 (1.0)	1 (2.1)		
No	58 (59.8)	27 (58.7)	31 (60.8)	
Si	39 (40.2)	19 (41.3)	20 (39.2)	
Ondansetrón				0.3170
Pérdida	1 (1.0)	1 (2.1)		
NO	23 (23.7)	13 (28.3)	10 (19.6)	
SI	74 (76.3)	33 (71.7)	41 (80.4)	

Por otra parte, el régimen anestésico se diferenció según la medicación específica administrada a cada grupo. En el caso del grupo OFA, la característica principal fue la ausencia total de opiáceos durante todo el periodo intraoperatorio.

Tal como se muestra en la tabla 5, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los fármacos exclusivos de cada protocolo, constatándose que todos los pacientes del grupo OFA fueron intervenidos sin requerir opiáceos.

Tabla 5: Medicación exclusiva de cada grupo

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Dexmedetomidina				**<.0001***
No	47 (44.3)		51 (100)	
Si	54 (55.7)	47 (100)		
Lidocaína				**<.0001***
No	51 (51.5)		51 (100)	
Si	47 (48.5)	47 (100)		
Ketamina				**<.0001***
No	51 (51.5)		51 (100)	
Si	47 (48.5)	47 (100)		
Magnesio				**<.0001***
No	51 (51.5)		51 (96.1)	
Si	47 (48.5)	47 (100)		
Cloruro Mórfico				**<.0001***
No	47 (48.5)	47 (100)		
Si	51 (51.5)		51 (100)	
Remifentanilo				**<.0001***
No	47 (48.5)	47 (100)		
Si	51 (51.5)		51 (100)	

11.2.2 Variables hemodinámicas

En relación con la seguridad de la OFA, se registraron las variaciones hemodinámicas intraoperatorias en cada uno de los grupos de estudio. Durante el procedimiento quirúrgico pueden presentarse alteraciones hemodinámicas graves —taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión y desaturación— que, por su magnitud, pueden comprometer la seguridad del paciente. Dichas situaciones se consideraron criterios de retirada del paciente, conforme a lo establecido en el apartado 3.4.3 (criterios de retirada).

No obstante, es frecuente la aparición de episodios transitorios de inestabilidad hemodinámica, caracterizados por variaciones de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca de corta duración y/o que se corrigen tras la administración de medicación específica. Estos eventos se consideran habituales en la práctica anestésica y no constituyen motivo de exclusión.

En el apartado 6.2, entre las variables secundarias, definimos 4 variables principales que se monitorizaron durante el periodo intraoperatorio: 1) la hipotensión, 2) la hipertesión 3) la bradicardia y 4) la taquicardia.

En dicho apartado 6.2 se definió la diferencia entre variable registrada -hipotensión registrada es el registro del momento exacto de medición de la variable- y la variable propiamente dicha -hipotensión es el registro del momento exacto de la medición y/o la asociación de fármaco para su tratamiento.

Durante el registro de la variable de hipotensión registrada, al igual que el resto de los parámetros hemodinámicos, las mediciones se realizaron con una frecuencia de 15 minutos durante la primera hora. Posteriormente, cada 30 minutos hasta la finalización de la intervención. En este contexto, únicamente cuatro pacientes fueron clasificados como hipotensión registrada. En relación con el uso de medicación vasopresora, se observó que la efedrina fue administrada en el 27,6% de los pacientes, la noradrenalina en el 1% y fenilefrina en el 8,2%. Considerando la definición de hipotensión como la presencia de uno de los parámetros, la incidencia de hipotensión fue del 32%. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos del estudio.

En lo referente a la hipertensión registrada, la incidencia fue del 31,6 al igual de la hipertensión (registro y/o tratamiento farmacológico) El 5 % de los pacientes requirió tratamiento farmacológico, medicación antihipertensiva (uradipilo). El resto de los casos fue tratado con medidas generales, principalmente: la profundización anestésica.

Al igual que con la hipertensión, la incidencia de la bradicardia alcanzó el 55%. Todos los episodios fueron documentados y el 10 % de los pacientes necesitó la administración de atropina.

Por último, la taquicardia se presentó en el 7 % de los pacientes observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.038$). En particular, los pacientes del grupo OFA presentaron una mayor incidencia de este evento. Todos estos eventos hemodinámicos vienen recogidos en la siguiente tabla 6 sobre las variables hemodinámicas intraoperatorias.

Tabla 6: Distribución de la presencia/ausencia de alteraciones de los parámetros hemodinámicos por grupo de estudio intraoperatoriamente

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Episodio de hipotensión registrado				0.9335
NO	94 (95.9)	45 (95.7)	49 (96.1)	
SI	4 (4.1)	2 (4.3)	2 (3.9)	
Episodio de hipertensión registrado				0.9540
NO	67 (68.4)	32 (68.1)	35 (68.6)	
SI	31 (31.6)	15 (31.9)	16 (31.4)	
Episodio de bradicardia registrado				0.8777
NO	43 (43.9)	21 (44.7)	22 (43.1)	
SI	55 (56.1)	26 (55.3)	29 (56.9)	
Episodio de taquicardia registrado				**0.0380***
NO	91 (92.9)	41 (87.2)	50 (98.0)	
SI	7 (7.1)	6 (12.8)	1 (2.0)	
Uso de Atropina				0.5950
NO	88 (89.8)	43 (91.5)	45 (88.2)	
SI	10 (10.2)	4 (8.5)	6 (11.8)	
Uso de Efedrina				0.1673
NO	71 (72.4)	31 (66.0)	40 (78.4)	
SI	27 (27.6)	16 (34.0)	11 (21.6)	
Uso de Noradrenalina				0.2951
NO	97 (99.0)	46 (97.9)	51 (100)	
SI	1 (1.0)	1 (2.1)		
Uso de Fenilefrina				0.1750
NO	90 (91.8)	45 (95.7)	45 (88.2)	
SI	8 (8.2)	2 (4.3)	6 (11.8)	
Uso de Uradipilo				0.7146
NO	93 (94.9)	45 (95.7)	48 (94.1)	
SI	5 (5.1)	2 (4.3)	3 (5.9)	
Hipotensión				0.3402
NO	66 (67.3)	30 (63.8)	36 (70.6)	
SI	32 (32.7)	17 (36.2)	15 (29.4)	
Hipertensión				0.9540
NO	67 (68.4)	32 (68.1)	35 (68.6)	
SI	31 (31.6)	15 31.9)	16 (31.4)	
Bradicardia				0.8777
NO	43 (43.9)	21 (44.7)	22 (43.1)	
SI	55 (56.1)	26 (55.3)	29 (56.9)	
Taquicardia				**0.0380***
NO	91 (92.9)	41 (87.2)	50 (98.0)	
SI	7 (7.1)	6 (12.8)	1 (2.0)	

11.2.3 Tendencias hemodinámicas intraoperatorias

Tras el análisis global de los datos, se evaluó la evolución de cada variable en los distintos momentos de registro, con el fin de identificar su tendencia a lo largo de la intervención.

Aunque, como se señaló previamente, no se observaron diferencias significativas en la tensión arterial de forma global, el análisis temporal de la tendencia mostró variaciones relevantes. Tras la inducción, los pacientes del grupo OA presentaron una mayor hipotensión. Concretamente, en el minuto 15 con una TAM de 75 mmHg frente a 85 mmHg en el grupo OFA (p = 0.0034). En contraste, en el minuto 150 se observó un patrón inverso: los pacientes del grupo OFA presentaron una TAM de 80 mmHg, significativamente inferior a la del grupo OA (75 mmHg, p = 0,027) como recogido en la tabla 7 sobre los valores TAM en cada punto de recogida de dato.

Tabla 7: Resultados descriptivos evolutivos de la Tensión Arterial Media (TAM) en la fase intraoperatorio

Minutos	OFA		OA		
	Mean (SD)	Median (P25 - P75)	Mean (SD)	Median (P25 - P75)	p-valor
0	96.26 (16.96)	94.00 (85.00, 103.0)	88.29 (15.59)	89.00 (75.00, 100.0)	0.0685
15	85.32 (14.55)	81.00 (76.00, 94.0)	75.02 (13.54)	78.00 (66.00, 83.0)	**0.0034***
30	88.00 (14.98)	86.00 (76.00, 99.0)	83.82 (17.88)	82.00 (72.00, 92.0)	0.1306
45	85.04 (12.73)	83.00 (74.00, 93.0)	83.02 (15.00)	80.00 (72.00, 92.0)	0.3513
60	82.09 (12.64)	78.00 (71.00, 92.0)	84.55 (14.46)	82.00 (74.00, 91.0)	0.4485
90	80.98 (14.08)	80.00 (70.00, 91.0)	84.24 (10.72)	81.00 (77.00, 92.0)	0.1588
120	77.13 (9.12)	76.00 (70.00, 83.0)	82.02 (11.66)	80.00 (72.00, 93.0)	0.0673
150	75.76 (9.97)	75.00 (70.00, 81.0)	80.90 (10.82)	77.00 (74.00, 87.0)	**0.0271***
180	77.93 (9.81)	77.50 (72.00, 84.0)	82.79 (15.02)	80.00 (73.00, 90.0)	0.1587
210	77.61 (9.78)	75.00 (71.00, 83.0)	79.55 (9.40)	77.00 (73.00, 86.0)	0.2877
240	76.50 (11.21)	75.00 (69.00, 83.0)	81.43 (11.65)	82.00 (71.00, 90.0)	0.1247
270	75.73 (12.45)	73.00 (66.00, 83.0)	78.78 (13.51)	78.00 (69.00, 88.0)	0.4805

La representación gráfica de la TAM, como podemos ver en la figura 7, mostró que, durante la inducción, los pacientes del grupo OA presentaron una hipotensión más marcada. En el minuto 60, ambos grupos alcanzaron valores de tensión arterial similares. A partir de este punto y hasta el final de la intervención, los pacientes del grupo OFA mantuvieron una tendencia hacia la hipotensión sostenida.

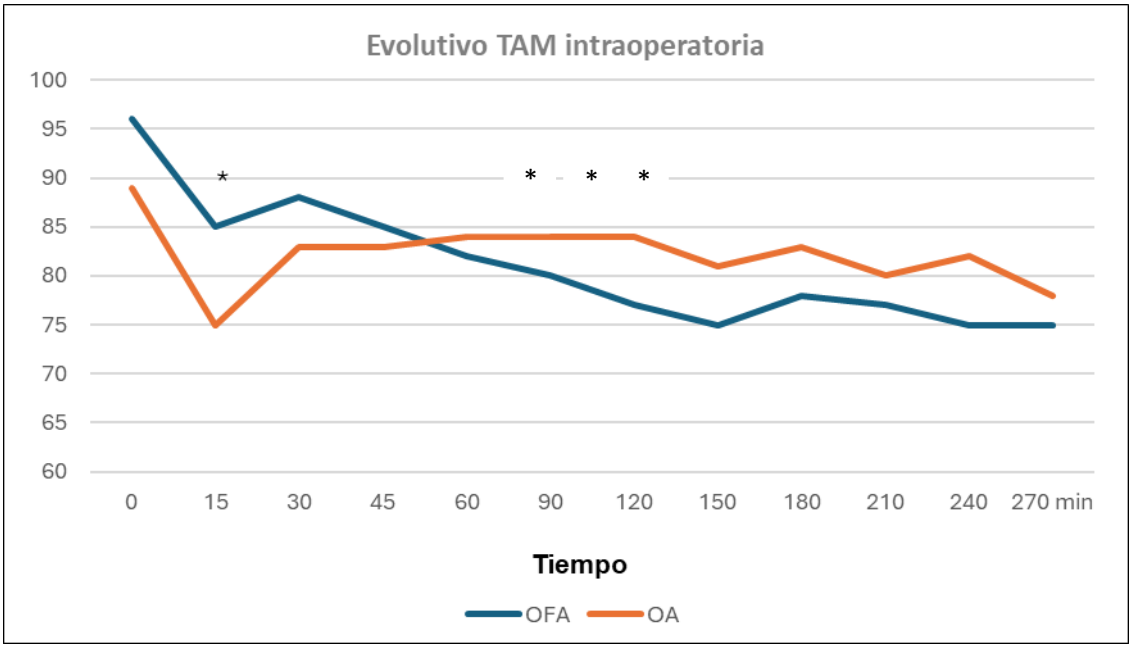


Figura 7: Distribución evolutiva de la Tensión Arterial Media (TAM) en la fase de intraoperatoria

La TAM depende tanto de la TAS como de la TAD. No corresponde a la media aritmética de ambos, pero su cálculo integra ambos parámetros. En consecuencia, las variaciones en la TAM reflejan posibles alteraciones en la TAS y/o en la TAD.

Al analizar la TAS, se observó un patrón similar al descrito para la TAM. En el minuto 15, el grupo OFA presentó una TAS de 116 mmHg, significativamente superior a la del grupo OA (103 mmHg, p = 0,0012). Posteriormente, entre los minutos 90 (p = 0.0233), 120 (p = 0.0013) y 150 (p = 0.001), el grupo OFA mostró valores de TAS inferiores. Por último, hasta el final de la intervención, la tendencia de valores más bajos de TAS en el grupo OFA se mantuvo, aunque sin alcanzar significación estadística en todos los registros. Estos valores quedan reflejados en la tabla 8 donde se registra cada valor de TAS a lo largo del periodo intraoperatorio.

La representación gráfica de la evolución de la TAS es la figura 8, es similar a la de la TAM. Sin embargo, en el minuto 30 se observa que el grupo OFA presenta una TAS inferior respecto al grupo OA. A partir de ese momento hasta el final de la intervención, el grupo OFA mantiene

valores de TAS inferiores, con varios puntos en los que la diferencia entre ambos grupos es significativa, tal como hemos comentado previamente.

Tabla 8: Resultados descriptivos evolutivos de la Tensión Arterial Sistólica (TAS) en la fase intraoperatorio

	OFA		OA		
Minutos	**Mean (SD)**	**Median (P25 - P75)**	**Mean (SD)**	**Median (P25 - P75)**	**p-valor**
0	126.81 (23.90)	129.00 (111.00, 141.0)	123.24 (21.76)	126.00 (110.00, 139.0)	0.3701
15	116.26 (19.39)	116.00 (101.00, 127.0)	103.35 (21.96)	104.00 (91.00, 112.0)	**0.0012***
30	118.85 (23.17)	113.00 (101.00, 133.0)	115.69 (25.69)	113.00 (97.00, 131.0)	0.3914
45	116.15 (18.08)	114.00 (103.00, 126.0)	116.27 (21.60)	109.00 (102.00, 130.0)	0.9603
60	112.32 (16.76)	111.00 (97.00, 127.0)	115.31 (19.64)	111.00 (101.00, 130.0)	0.5015
90	109.83 (18.99)	109.00 (94.00, 122.0)	118.39 (17.81)	117.00 (105.00, 130.0)	**0.0233***
120	104.28 (11.34)	101.00 (97.00, 112.0)	114.51 (16.36)	113.00 (102.00, 124.0)	**0.0013***
150	103.04 (13.10)	102.00 (94.00, 110.0)	113.67 (14.28)	111.00 (103.00, 120.0)	**<0.001***
180	107.43 (15.18)	105.50 (99.00, 115.0)	110.29 (21.97)	112.00 (101.00, 120.0)	0.1270
210	105.97 (12.98)	106.00 (96.00, 111.0)	112.58 (17.01)	115.00 (101.00, 117.0)	**0.0384***
240	106.86 (15.71)	103.00 (98.00, 110.0)	114.71 (15.94)	113.00 (101.50, 126.0)	0.055
270	106.40 (16.95)	105.00 (94.00, 114.0)	111.00 (16.11)	110.50 (102.00, 116.0)	0.3110

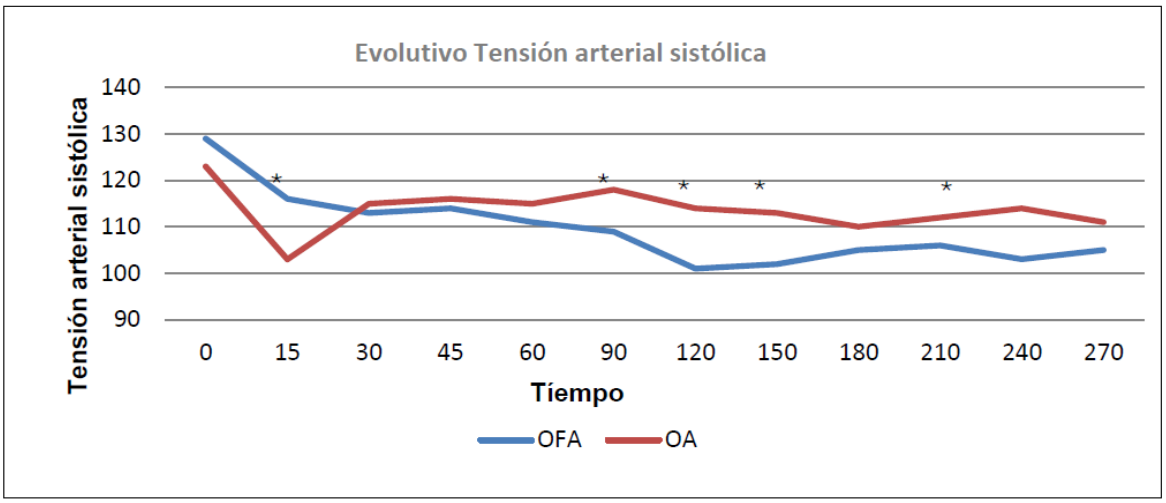


Figura 8: Distribución evolutiva de la Tensión Arterial sistólica (TAS) en la fase de intraoperatorio

En relación con la frecuencia cardíaca, se observó que en el minuto 15 los pacientes del grupo OFA presentaron valores superiores con una diferencia estadísticamente significativa (p =

0.0212). Durante el resto del periodo intraoperatorio no se observaron diferencias entre ambos grupos. Estos datos descriptivos sobre la evolución de la frecuencia cardíaca se recogen tanto en la tabla 9 como su representación gráfica en la figura 9 observándose las diferencias significativas de la frecuencia cardíaca en el minuto 15.

Tabla 9: Resultados descriptivos evolutivos de la frecuencia cardíaca (FC) en la fase intraoperatoria por tipo de paciente.

Minutos	OFA		OA		p-value
	Mean (SD)	Median (P25 – P75)	Mean (SD)	Median (P25 – P75)	
0	75.57 (15.86)	70.00 (65.00, 86.0)	69.39 (13.53)	69.00 (59.00, 79.0)	0.0648
15	75.77 (14.78)	74.00 (67.00, 86.0)	69.29 (13.87)	68.00 (58.00, 80.0)	**0.0212***
30	71.60 (15.41)	67.00 (62.00, 74.0)	68.98 (11.94)	67.00 (62.00, 74.0)	0.6563
45	69.72 (13.42)	67.00 (62.00, 75.0)	68.25 (13.01)	68.00 (58.00, 73.0)	0.6954
60	66.68 (12.65)	64.00 (59.00, 72.0)	67.76 (11.70)	66.00 (60.00, 75.0)	0.3794
90	65.94 (10.68)	65.00 (58.00, 70.0)	67.67 (11.94)	66.00 (59.00, 73.0)	0.4612
120	66.02 (9.53)	66.00 (60.00, 71.0)	68.12 (11.78)	65.00 (60.00, 75.0)	0.4922
150	64.78 (10.75)	65.00 (58.00, 69.0)	68.00 (12.21)	66.00 (60.00, 75.0)	0.2946
180	66.34 (11.68)	65.00 (59.50, 70.5)	68.55 (13.00)	65.50 (60.00, 75.0)	0.5336
210	65.61 (9.32)	63.00 (61.00, 70.0)	69.21 (12.04)	67.00 (61.00, 76.0)	0.2909
230	66.36 (9.68)	65.00 (61.00, 72.0)	69.83 (14.45)	66.50 (60.50, 75.0)	0.6758
250	66.53 (9.10)	66.00 (60.00, 70.0)	70.89 (13.59)	67.50 (60.00, 83.0)	0.4689

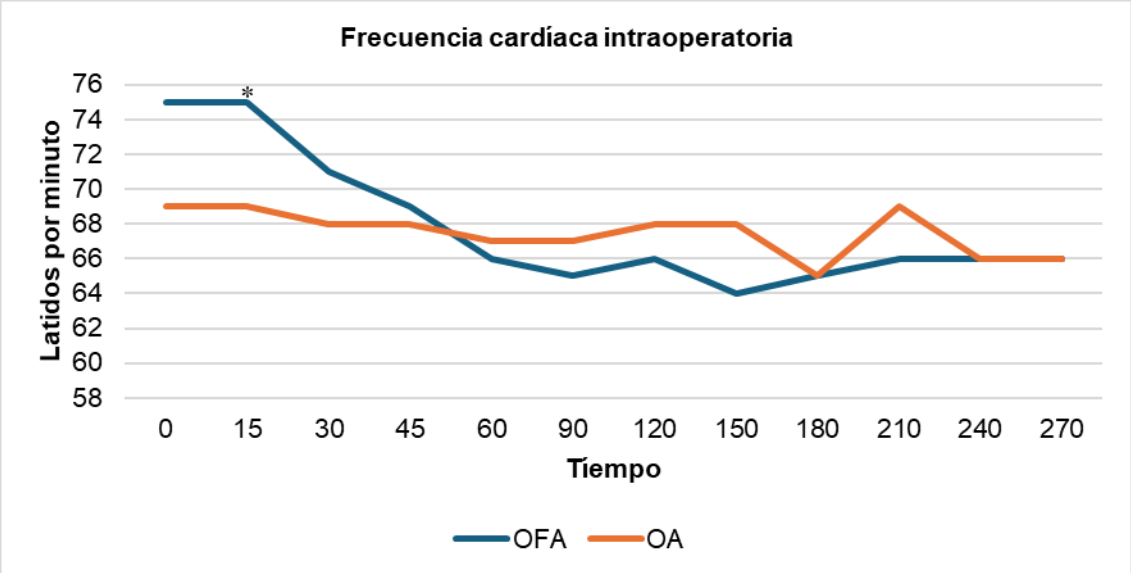


Figura 9: Distribución evolutiva de la Frecuencia Cardíaca (FC) en la fase de intraoperatoria

Una vez constatadas las diferencias significativas en distintos momentos del periodo intraoperatorio entre las variables hemodinámicas, se realizó un análisis de regresión lineal con el objetivo de evaluar el impacto de la OFA en cada una de ellas (FC, TAM y TAS) a lo largo del periodo intraoperatorio.

En el análisis del periodo intraoperatorio global, considerado el tiempo como variable independiente, se observaron los siguientes coeficientes β para cada una de las variables hemodinámicas (variables dependientes): FC= -0.030 (p= 0.001); TAM= -0.068 (p=0.004) y TAS= -0.062 (p= 0.001). Estos resultados, recogidos en la tabla 10, reflejan la magnitud de cambio de cada parámetro hemodinámico a lo largo del tiempo quirúrgico.

Posteriormente, el periodo intraoperatorio se dividió en dos fases como podemos ver en la tabla 10 sobre regresión lineal de los parámetros hemodinámicos intraoperatorios.

- Inducción (0-60 min): caracterizada por grandes variaciones hemodinámicas relacionadas con la administración de medicación anestésica, la ventilación mecánica con presión positiva y la instauración del neumoperitoneo con las alteraciones del retorno venoso que conlleva.
- Mantenimiento (> 60 min hasta el final de la intervención): definido por una mayor estabilidad hemodinámica.

Durante el periodo de inducción, la FC presentó un coeficiente β de -0.133 (p= 0.001) y la TAM de -0.200 (p= 0.002). En contraste, en el periodo de mantenimiento no observamos diferencias significativas. Estos hallazgos sugieren que la tendencia hacia la hipotensión y bradicardia se establece fundamentalmente durante la primera hora del periodo intraoperatorio.

Tabla 10: Coeficiente de regresión para el grupo OFA comparado con grupo OA

	Toda la evolución		**Periodo Inicial (0 - 60 min)**		**Periodo mantenimiento (> 60')**	
	Beta (s.e.)*	**p-value**	**Beta (s.e.)***	**p-value**	**Beta (s.e.)***	**p-value**
FC	-0.030 (0.006)	<0.001*	-0.133 (0.040)	0.001*	0.007 (0.008)	0.3531
TAM	-0.068 (0.024)	0.004*	-0.200 (0.064)	0.002*	0.011 (0.016)	0.5080
TAS	-0.062 (0.014)	<0.001*	-0.167 (0.091)	0.068	0.031 (0.225)	0.1639

11.2.4 Fluidoterapia y hemoterapia

Los tres determinantes principales de la tensión arterial son: la contractilidad cardíaca, la postcarga y la precarga.

La precarga se define como el grado de estiramiento de las fibras miocárdicas al final del periodo de llenado ventricular, determinado por el volumen de sangre justo antes de la contracción. En términos clínicos, refleja la presión de llenado del corazón.

Durante el periodo intraoperatorio, la precarga es el factor con mayor variabilidad, influida por fenómenos como la vasoplejia inducida por la anestesia, la disfunción del sistema simpático, los cambios posturales, el neumoperitoneo o las pérdidas hemáticas. El determinante principal de la precarga es el retorno venoso; este depende directamente de la fluidoterapia y/o hemoterapia administrada.

La fluidoterapia administrada se recogió en la tabla 11, registró una media de 1349 ml, sin diferencias significativas entre los grupos (p = 0.64). En cuanto a la hemoterapia, únicamente un paciente del grupo control requirió transfusión (p = 0.33). En conjunto, estos hallazgos indican que, aunque la volemia administrada constituye un factor relevante en el mantenimiento de la tensión arterial, no se observaron diferencias entre los grupos de estudio.

Tabla 11: Tasa de volumen administrado a los pacientes.

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Value
Fluidoterapia intraoperatoria total				0.6466
Mean (SD)	1349 ml	1365 ml	1334 ml	
Min–Max	270.00–2200.00	600.00–2000.00	270.00–2200.00	
Median (IQR)	1400.0 (1000.0–1600.0)	1500.0 (1000.0–1500.0)	1250.0 (1000.0–1700.0)	
Necesidad hematíes				0.3306
No	97 (98.9)	47 (100)	50 (97.9)	
Si	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.1)	

11.2.5 Criterios de retirada

No se observaron diferencias entre ambos grupos en los criterios de retirada, entendidos como aquellas complicaciones intraoperatorias graves que pudieran poner en riesgo para la vida del paciente al no responder a las medidas de reanimación habituales, situaciones que requieran de la actuación inmediata del anestesiólogo por considerar que la vida del paciente podía estar en peligro, la interrupción del procedimiento y/o conversión a cirugía abierta Un total de cuatro pacientes requirieron reconversión a cirugía abierta, tres pacientes del grupo OFA y un paciente del grupo sin llegar haber diferencias significativas entre los grupos como vemos en la tabla 12.

Tabla 12: Criterios de retirada por grupo de pacientes

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Value
Desaturación (Sato<90%)				
No	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Bradicardia				
No	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Taquicardia				
No	978(100)	47 100)	51 (100)	
Hipotensión				
No	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Hipertensión				
No	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Shock				
No	97 (100)	47 (100)	51 (100)	
Clampaje de grandes vasos				
No	97 (100)	47 (100)	51 (100)	
PCR				
No	97 (100)	47 (100)	51 (100)	
Muerte				
No	97 (100)	47 (100)	51 (100)	
Reconversión cir. abierta				
Si	4 (4)	3 (6)	1 (2.0)	0.9412
No	94 (96)	44 (94)	50 (98)	

11.2.6 Tiempos quirúrgicos

En relación con los tiempos quirúrgicos, la duración media de la cirugía fue de 228 minutos, sin diferencias entre los grupos. El tiempo anestésico, definido como el intervalo comprendido entre la intubación y el despertar del paciente en el quirófano, fue de 250 minutos, tampoco se observaron diferencias entre los grupos de estudio.

El tiempo de despertar —definido como el intervalo entre la finalización de la intervención quirúrgica y la extubación del paciente—, fue de 8,66 ± 4,26 minutos de promedio. En el grupo OFA fue de 8,47 ± 5,43 minutos, frente a los 8,82 ± 2,92 minutos en el grupo OA, sin diferencias significativas entre ambos (p=0.125). Todos estos datos quedan recogidos en la tabla 13.

Tabla 13. Variables de tiempos intraoperatorios distribuidas por grupos

Variable	Total	OFA	OA	P Valor
Tiempo anestesia				0.6647
Mean (SD)	250.26 (63.88)	245.11 (58.03)	254.90 (68.98)	
Min–Max	120.00–420.00	120.00–380.00	120.00–420.00	
Tiempo intervención				0.9821
Mean (SD)	228.25 (68.65)	226.91 (57.35)	229.41 (77.65)	
Min–Max	10.00–400.00	100.00–370.00	10.00–400.00	
Tiempo despertar				0.1255
Mean (SD)	8.66 (4.26)	8.47 (5.43)	8.82 (2.92)	
Min–Max	3.00–40.00	4.00–40.00	3.00–20.00	

11.2.7 Variables quirúrgicas

En relación con las variables quirúrgicas, se registró la longitud de la incisión tipo Pfannenstiel, con una media de 7,5 cm, sin diferencias significativas entre los grupos. La extensión de la incisión podría condicionar el dolor postoperatorio, así como el número de trocares necesarios para completar la cirugía. No se encontraron diferencias en el número de trocares utilizados, con una media de 4,6 por procedimiento.

Finalmente, se registró el tipo de anastomosis realizada, diferenciando entre aquellas efectuadas exclusivamente mediante técnica mecánica y las que requirieron refuerzo manual. El fallo anastomótico se asocia con un incremento en la incidencia de complicaciones postoperatorias, lo que condiciona un retraso del alta hospitalaria. No se observaron diferencias entre los grupos, como se puede ver en la tabla 14.

Tabla 14: Características quirúrgicas distribuidas por grupos

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Long incisión				0.6230
Media (SD)	7.54 (1.62)	7.64 (1.68)	7.45 (1.57)	
Min–Max	5.00–15.00	5.00–15.00	5.00–12.00	
Median (IQR)	8.00 (6.50–8.00)	8.00 (7.00–8.00)	8.00 (6.00–8.00)	
Tipo anastomosis				0.8925
Mecánica	87 (88.4)	42 (88.9)	41 (88.0)	
Refuerzo Manual	11 (11.6)	5 (11.1)	6 (12.0)	
Trocares colocados				0.7505
Media (SD)	4.64 (0.55)	4.62 (0.58)	4.65 (0.52)	
Min–Max	4.00–6.00	4.00–6.00	4.00–6.00	
Median (IQR)	5.00 (4.00–5.00)	5.00 (4.00–5.00)	5.00 (4.00–5.00)	

11.3.- Reanimación

Una vez en la reanimación, los pacientes fueron monitorizados para asegurar las constantes vitales (FC, TA y Sat02). Una vez monitorizado, se le preguntaba por el dolor y finalmente, se constataba el confort del paciente tras descartar las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) y/o temblores o sensación de frío.

Al igual que en el periodo intraoperatorio se analizó por bloques las variables hemodinámicas, las tendencias hemodinámicas, el dolor postoperatorio y por último las medidas de confort (las NAVPO y los escalofríos o sensación de frío)

11.3.1 Variables hemodinámicas y respiratorias

Al igual que en el periodo intraoperatorio, se registraron la TAM, la TAS, la FC y la Sat02 del paciente. A diferencia del periodo previo, los pacientes se encontraban recién extubados, lo que confirió especial relevancia a la vigilancia respiratoria para garantizar su seguridad.

La presión arterial se registró a la llegada del paciente y, posteriormente, de forma horaria hasta su alta de la unidad de reanimación.

En relación con la hipotensión, al igual que en el apartado previo, se documentaron tanto los episodios de hipotensión registrados como la medicación vasopresora administrada. El 2 % de los pacientes presentó hipotensión, todos pertenecientes al grupo OA, sin diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, la hipertensión arterial se observó en el 32% de los pacientes; en ningún caso se administró medicación antihipertensiva y tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Respecto a la frecuencia cardíaca, la bradicardia se registró en el 16% de los pacientes y un 1% requirió tratamiento farmacológico, lo que supone una incidencia del 17% de bradicardia durante su estancia en reanimación. Los pacientes del grupo OFA presentaron mayor incidencia, con diferencias significativas (p=0.040). Por el contrario, la taquicardia se observó en el 2 % de los pacientes, todos del grupo OA, sin diferencias significativas.

Por último, se registró la incidencia de satO2 < 92% con gafas nasales a 2 litros que se monitorizó con la pulsioximetría. La incidencia fue del 8% que requirió un tiempo medio de recuperación de 25 minutos. El grupo OFA presentó una incidencia del 14,9% y un tiempo de recuperación medio de 27 minutos, frente al 2 % y 10 minutos de recuperación del grupo OA respectivamente (p=0.019). Todas estas variables se pueden ver en la tabla 15.

Tabla 15: Características de la reanimación según el grupo de estudio.

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Hipotensión registrada en reanimación				0.3346
No	97 (99.0)	47 (100)	50 (98.0)	
Si	1 (1.0)	0 (0)	1 (2.0)	
Hipertensión registrada en reanimación				0.5614
No	66 (67.3)	33 (70.2)	33 (64.7)	
Si	32 (32.7)	14 (29.8)	18 (35.3)	
Bradicardia registrada en reanimación				**0,0400***
No	82 (83.7)	35 (74.5)	47 (92.2)	
Si	16 (100)	12 (100)	4 (100)	
Taquicardia registrada en reanimación				0.1702
No	96 (98.0)	47 (100)	49 (96.1)	
Si	2 (2.0)	0 (0)	2 (3.9)	
Atropina				0.3349
No	97 (99.0)	47 (100)	50 (98.0)	
Si	1 (1.0)	0 (0)	1 (2.0)	
Efredina				0.0666
No	95 (96.9)	44 (93.5)	51 (100)	
Si	3 (3.1)	3 (6.5)		
Noradrenalina (No)	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Adrenalina (No)	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Antihipertensivos (No)	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Hipotensión en reanimación				0.1702
No	96 (98.0)	47 (100)	49 (96.1)	
Si	2 (2.0)	0 (0)	2 (3.9)	
Hipertensión en reanimación				0.5614
No	66 (67.3)	33 (70.2)	33 (64.7)	
Si	32 (32.7)	14 (29.8)	18 (35.3)	
Bradicardia en reanimación				**0.0400***
No	81 (82.7)	35 (74.5)	46 (90.2)	
Si	17 (17.3)	12 (25.5)	5 (9.8)	
Taquicardia en reanimación				0.1702
No	96 (98.0)	47 (100)	49 (96.1)	
Si	2 (2.0)	0 (0)	2 (3.9)	
Sat O2<92% con gafas nasales a 2l				**0.0195***
No	90 (91.8)	40 (85.1)	50 (98.0)	
Si	8 (8.2)	7 (14.9)	1 (2.0)	
Tiempo hasta recuperación*				1
Mean (SD)	25 (39.28)	27.14 (41.92)	10 (-)	
Min–Max	0.00–120.00	0.00–120.00	10	

11.3.2 Tendencias hemodinámicas

Realizando el análisis de las tendencias hemodinámicas de forma análoga al efectuado en la fase intraoperatoria, se observó lo siguiente:

En relación con la TAM al ingreso en la unidad de reanimación, los pacientes del grupo OFA presentaron una TAM de 80 mmHg frente al grupo OA de 96,2 mmHg ($p < 0.001$). A la primera hora, el grupo OFA presentó una TAM de 88.1 mmHg frente al grupo OA de 95.3 mmHg ($p=0.02$). A partir de la segunda hora, la tendencia se desplazó hacia valores más elevados en el grupo OFA, de modo que, al alta, ambos grupos presentaron una TAM similar (92.4 mmHg), sin diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a la TAS, la evolución mostró un patrón similar. Desde el ingreso, el grupo OFA presentó una TAS de 118 mmHg frente al grupo OA de 132.5 mmHg ($p < 0.001$). De igual manera, al ingreso, los valores fueron de 121.5 mmHg y 136.5 mmHg ($p = 0.002$). A partir de este momento no se observaron diferencias entre los grupos.

La frecuencia cardíaca presentó un comportamiento similar, aunque con diferencias más prolongadas en el tiempo. Al ingreso, el grupo OFA presentó una FC 68 lpm frente al grupo OA de 78 lpm ($p < 0.001$). A la primera hora, las diferencias persistieron (67 lpm vs 77 lpm; $p < 0.001$). A los 120 minutos, el grupo OFA presentaba una FC de 69 lpm y 78 lpm , el grupo OA, y a los 180 minutos la diferencia seguía siendo significativa ($p= 0.004$). Finalmente, al alta ambos grupos presentaron valores de FC sin diferencias significativas. En conjunto, se observó que el grupo OFA presentó al ingreso una FC más baja, con un ascenso progresivo durante su estancia, mientras que el grupo OA mantuvo valores más estables desde el inicio. En la tabla 16 recoge todas las variables hemodinámicas de forma numérica recogidas durante la estancia en la reanimación.

Tabla 16: Características hemodinámicas de los pacientes en la reanimación según el grupo de estudio

	OFA (n = 47)		OA (n = 51)		
	Mean (SD)	**Median (P25 – P75)**	**Mean (SD)**	**Median (P25 – P75)**	**p-valor**
TAM					
Ingreso	82.74 (18.03)	80.00 (74.00, 91.0)	96.24 (19.96)	95.00 (84.00,102.0)	**<0.001***
60 min	88.13 (18.61)	85.00 (75.00,105.0)	95.38 (16.86)	94.00 (86.00,101.0)	**0.02***
120 min	89.59 (15.37)	87.00 (77.00,99.0)	94.70 (16.29)	93.00 (84.00,103.0)	0.10
180 min	91.74 (14.05)	90.00 (81.00,101.0)	95.72 (16.73)	92.50 (83.00,106.0)	0.300
Alta	92.40 (13.07)	93.00 (83.00,102.0)	94.64 (14.37)	93.00 (82.00,105.5)	0.558
TAS					
Ingreso	118.70 (22.10)	115.50 (104.00,133.0)	132.84 (20.43)	133.50 (122.00,144.0)	**<0.001***
60 min	121.57 (21.75)	120.00 (102.00,136.0)	136.44 (22.66)	135.50 (122.00,150.0)	**0.002***
120 min	129.24 (20.34)	126.50 (114.00,143.0)	132.38 (23.33)	129.50 (119.00,145.0)	0.371
180 min	134.46 (19.98)	134.50 (120.00,145.0)	134.18 (22.70)	133.00 (118.00,150.0)	0.974
Alta	134.93 (19.83)	131.00 (123.00,146.0)	130.87 (23.01)	128.00 (115.00,149.0)	0.460
FC					
Ingreso	68.17 (10.87)	69.00 (63.00,75.0)	78.32 (12.20)	77.50 (70.00,85.0)	**<0.001***
60 min	67.74 (11.88)	68.50 (60.00,76.0)	77.38 (11.61)	77.00 (71.00,82.0)	**<0.001***
120 min	69.48 (11.62)	70.00 (61.00,80.0)	78.16 (12.13)	77.50 (70.00,86.0)	**0.002***
180 min	72.80 (11.55)	72.00 (64.00,82.0)	78.35 (13.06)	77.00 (68.00,88.0)	**0.04***
Alta	74.35 (11.36)	74.00 (65.00,82.0)	78.77 (13.01)	77.50 (69.50,90.5)	0.740

Las gráficas 10 y 11 nos presentan de forma visual la tendencia de la tensión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca durante el periodo de estancia en reanimación. Pueden observarse en la TAS diferencias significativas al ingreso y en el minuto 60. Respecto a la frecuencia cardíaca observamos las diferencias desde el ingreso hasta el minuto 180.

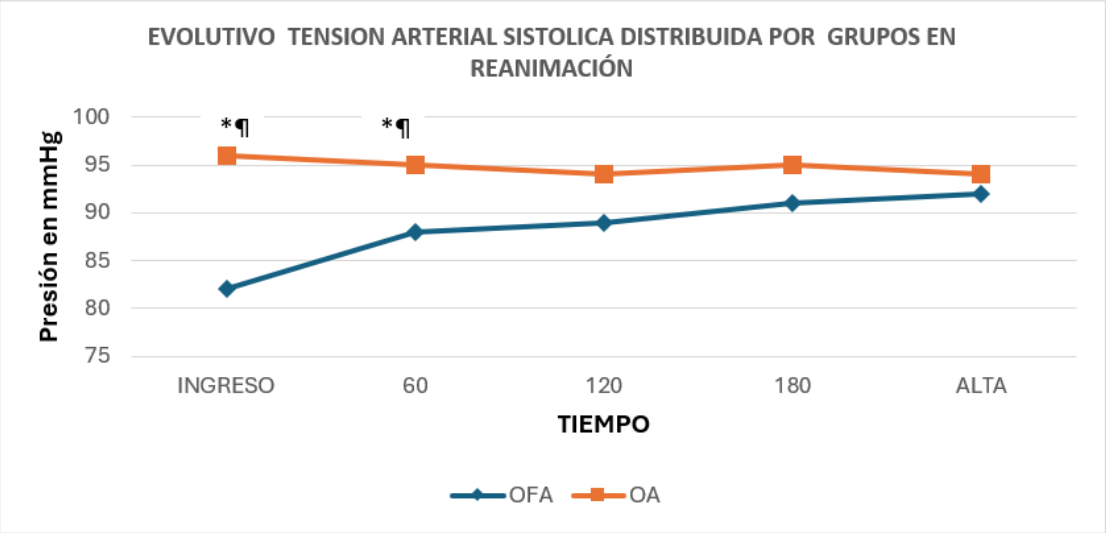


Figura 10: Distribución de la tensión arterial media por grupos en reanimación

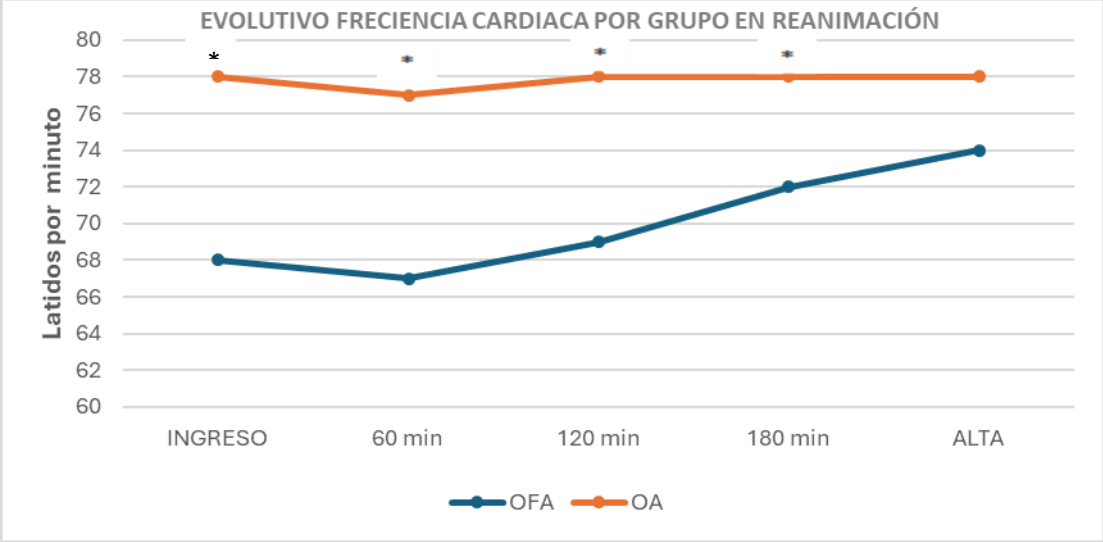


Figura 11: Distribución de la frecuencia cardíaca por grupos en reanimación

Nuevamente, una vez constatadas las diferencias significativas en distintos momentos de su estancia en la unidad de reanimación en varias variables hemodinámicas, se realizó un análisis de regresión lineal con el objetivo de evaluar el impacto de la OFA sobre cada una de ellas (FC, TAM y TAS).

Al considerar el tiempo como variable independiente, se obtuvieron los siguientes coeficientes β para las variables hemodinámicas dependientes: FC= 0.02 ($p < 0.001$); TAM= 0.04 ($p < 0.004$) y TAS= 0.082 ($p < 0.001$). Estos resultados indican la magnitud del cambio de cada parámetro hemodinámico respecto a la estancia en la unidad de reanimación, con una tendencia a valores más elevados como nos indica la tabla 17.

Tabla 17: Coeficiente de regresión para el grupo OFA comparado con grupo OA en la unidad de reanimación

Estabilidad hemodinámica en reanimación	**Beta** (s.e.)*	**p-valor**
FC	0.02 (0.007)	**<0.001***
TAM	0.04 (0.01)	**<0.001***
TAS	0.08 (0.01)	**<0.001***

11.3.3 Medición de Dolor postoperatorio

La variable principal de este estudio fue la reducción de la intensidad del dolor y del consumo de opiáceos, evaluados tanto durante el período de reanimación como a lo largo de su estancia hospitalaria.

En la unidad de reanimación, la intensidad del dolor se midió mediante la escala ENV, registrándose al ingreso y, posteriormente, de forma horaria hasta el alta. El análisis del dolor se estratificó según su localización —abdomino-pélvica y en el hombro—; y se clasificó en dos condiciones: dolor en reposo o en movimiento.

Durante la hospitalización en planta, se midió en reposo y en movimiento.

Al ingreso en la unidad de reanimación, el grupo OFA presentó una intensidad de dolor abdomino-pélvico significativamente menor tanto en reposo ($p=0.029$) como en movimiento ($p=0.023$). Posteriormente, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Los datos del dolor abdomino-pélvico en reposo y en movimiento, así como el dolor de hombro se recogen en las tablas 18 y 19 desde el ingreso en la unidad de reanimación hasta el alta.

Tabla 18: Comparaciones de los dos grupos de estudio evaluados en la evolución de la analgesia

	OFA (n = 47)		OA (n = 51)		p-value
	Mean (SD)	**Median (P25 – P75)**	**Mean (SD)**	**Median (P25 – P75)**	
Abdominopélvico reposo					
Ingreso	1.35 (2.34)	0.00 (0.00, 2.0)	2.41 (2.86)	1.00 (0.00, 5.0)	**0.029***
60 min	2.43 (2.72)	2.00 (0.00, 4.0)	3.02 (2.79)	3.00 (0.00, 6.0)	0.268
120 min	2.07 (2.34)	2.00 (0.00, 4.0)	2.73 (2.31)	2.00 (0.00, 5.0)	0.104
180 min	1.70 (1.86)	1.00 (0.00, 3.0)	2.20 (2.16)	2.00 (0.00, 4.0)	0.271
Alta	1.43 (1.66)	1.00 (0.00, 3.0)	1.70 (1.64)	2.00 (0.00, 3.0)	0.360
Abdomino-pélvico movimiento					
Ingreso	1.61 (2.65)	0.00 (0.00, 2.0)	2.68 (2.85)	2.00 (0.00, 5.0)	**0.023***
60 min	3.04 (2.97)	2.50 (0.00, 5.0)	3.32 (2.76)	3.00 (0.00, 6.0)	0.50
120 min	2.57 (2.56)	2.00 (0.00, 4.0)	3.08 (2.41)	3.00 (1.00, 5.0)	0.201
180 min	2.24 (2.21)	2.00 (0.00, 4.0)	2.58 (2.43)	2.00 (0.00, 4.0)	0.500
Alta	1.93 (2.00)	2.00 (0.00, 3.0)	2.09 (1.88)	2.00 (0.00, 3.0)	0.660

Tabla 19: Comparaciones de los dos grupos de estudio evaluados en la evolución de la analgesia

	OFA (n = 47)		OA (n = 51)		p-valor
	Mean (SD)	**Median (P25 – P75)**	**Mean (SD)**	**Median (P25 – P75)**	
Hombro reposo					
Ingreso	0.11 (0.49)	0.00 (0.00, 0.0)	0.18 (0.65)	0.00 (0.00, 0.0)	0.5396
60 min	0.07 (0.33)	0.00 (0.00, 0.0)	0.12 (0.52)	0.00 (0.00, 0.0)	0.462
120 min	0.07 (0.33)	0.00 (0.00, 0.0)	0.08 (0.34)	0.00 (0.00, 0.0)	0.489
180 min	0.02 (0.15)	0.00 (0.00, 0.0)	0.08 (0.34)	0.00 (0.00, 0.0)	0.20
Alta	0.02 (0.15)	0.00 (0.00, 0.0)	0.10 (0.37)	0.00 (0.00, 0.0)	0.125
Hombro movimiento					
Ingreso	0.13 (0.63)	0.00 (0.00, 0.0)	0.29 (1.01)	0.00 (0.00, 0.0)	0.358
60 min	0.09 (0.47)	0.00 (0.00, 0.0)	0.20 (0.75)	0.00 (0.00, 0.0)	0.305
120 min	0.07 (0.33)	0.00 (0.00, 0.0)	0.14 (0.53)	0.00 (0.00, 0.0)	0.300
180 min	0.02 (0.15)	0.00 (0.00, 0.0)	0.16 (0.64)	0.00 (0.00, 0.0)	0.117
Alta	0.02 (0.15)	0.00 (0.00, 0.0)	0.19 (0.67)	0.00 (0.00, 0.0)	0.066

Los gráficos de las figuras 12 y 13 muestran la evolución del dolor abdomino-pélvico en reposo y en movimiento durante su estancia en la unidad de reanimación. Al ingreso, se observa en la escala ENV una diferencia estadística tanto en reposo como en movimiento. A la hora del ingreso, en ambos grupos, la intensidad del dolor fue mayor, alcanzando el pico a los 120 minutos, posteriormente, mejoría hasta el alta. No se observan diferencias entre ambos grupos de estudio.

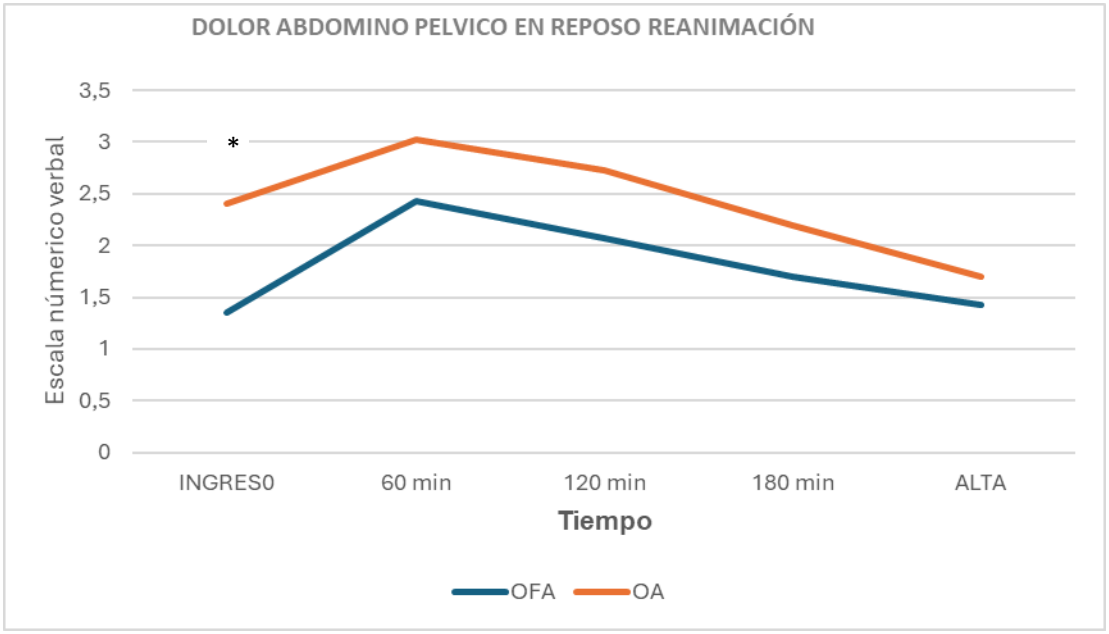


Figura 12: Distribución del dolor abdomino-pélvico en reposo en reanimación

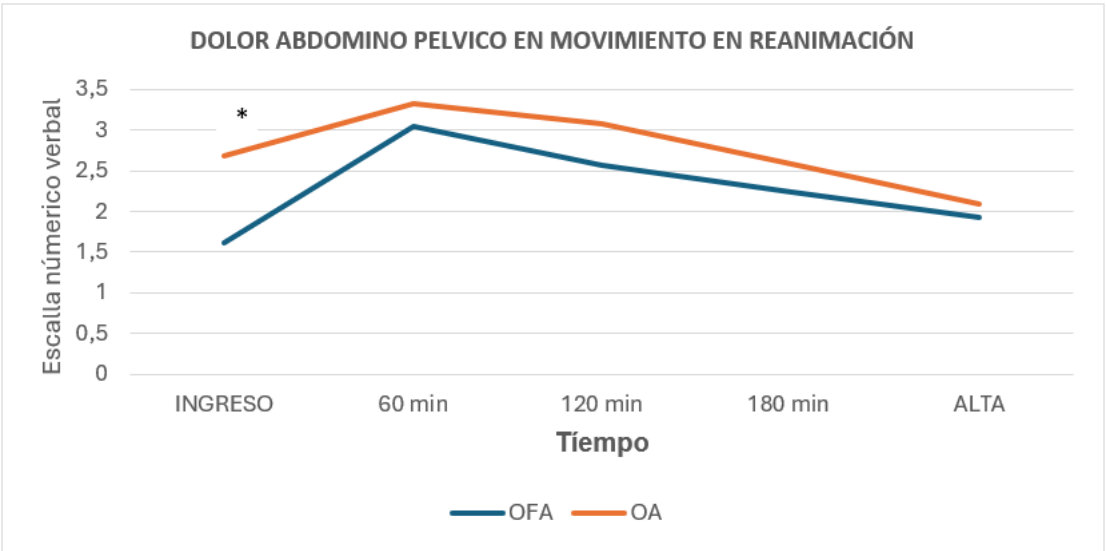


Figura 13: Distribución del dolor abdomino pélvico en movimiento en reanimación

A los pacientes con ENV > 5 se les administró un rescate con cloruro mórfico, que podía repetirse a los 30 minutos si el dolor persistía.

En total, el 37% de los pacientes requirió rescate, con una dosis media de 5.6 mg. La incidencia fue similar en ambos grupos: 38,3% en OFA y 37,3% en OA. La dosis media administrada fue de 5 mg en el grupo OFA y de 6,1 mg en el grupo OA. Aunque el grupo OA presentó intervalos de variabilidad más amplios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los consumos de mórfico se reflejan en la tabla 20.

Tabla 20: Medicación de rescate analgésico: morfina, en unidad de reanimación**.**

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Rescate de cloruro mórfico				0.915
No	61 (62.2)	29 (61.7)	32 (62.7)	
Si	37 (37.8)	18 (38.3)	19 (37.3)	
Dosis (mg)				0.38
Mean (SD)	5.62 (2.96)	5.05 (2.41)	6.16 (3.37)	
Min–Max	2.00-16.00	3.00-10.00	2.00-16.00	
Mediana	6.00 (3.00-6.00)	4.50 (3.00-6.00)	6.00 (3.00-9.00)	

Al igual que analizamos la tendencia hemodinámica, la escala ENV es una dimensión lineal sobre la que se realizó una regresión para estimar el impacto que la OFA tenía sobre el dolor durante la estancia en reanimación. Observamos en la tabla 21, donde se recoge el coeficiente β, que no existen diferencias en el dolor en los estratos analizados. Observamos, que a lo largo de la estancia en la unidad de reanimación en ambos grupos la evolución del dolor es muy similar.

Tabla 21: Estimaciones del impacto del grupo de estudio evaluado en la evolución de la analgesia y estabilidad hemodinámica en reanimación

Variables	Beta (s.e.)*	p-value
Analgesia de reanimación		
Abdominopélvico reposo	0.003 (0.002)	0.11
Abdominopélvico movimiento	0.003 (0.002)	0.12
Hombro reposo	-0.0004 (0.0002)	0.86
Hombro movimiento	-0.0001 (0.0003)	0.97

*Coeficiente de regresión del grupo A frente al B

11.3.4 Medidas de confort

Dentro del confort de los pacientes, una vez garantizada una analgesia óptima, se evaluaron dos aspectos relevantes. Por un lado, la sensación de frío y/o temblores, fenómeno estrechamente asociado a la anestesia general y que puede incrementar el metabolismo y el consumo de oxígeno hasta más del 100% respecto al basal. Por otro lado, las NVPO que constituyen una experiencia desagradable, que prolonga la estancia en la unidad de reanimación, pueden requerir tratamiento farmacológico y retrasar el inicio de la tolerancia oral.

En relación con los temblores y/o sensación de frío, se observó una incidencia del 5,2 % en los pacientes, sin diferencias significativas entre los grupos.

Las NVPO se definieron como la presencia de náuseas y/o vómitos postoperatorios. Las náuseas se estratificaron en episodios únicos o en > 2 episodios, de forma análoga, se clasificaron los vómitos. Asimismo, se registró el tratamiento administrado: ondansetrón como primera línea y, en casos persistentes, la colocación de la sonda nasogástrica (SNG).

En conjunto, el 24% de los pacientes presentó NVPO. El grupo OFA presentó una incidencia del 17% frente al 31% del grupo OA. Analizando por separado, la incidencia de náuseas fue del 24%. Un 15% correspondió a episodios únicos y un 9,1% a episodios más persistentes.

En los episodios aislados de náuseas, el grupo OFA presentó una incidencia del 17% y el grupo OA del 13%. Por el contrario, las náuseas persistentes fueron más prevalentes en el grupo OA 15,6 % frente al grupo OFA 2,1 %.

Respecto a los vómitos, la incidencia fue del 9 % sin diferencias entre los grupos ni en episodios únicos ni persistentes.

Finalmente, en cuanto al tratamiento, el 18 % de los pacientes recibió ondansetrón. En el grupo OFA lo requirió un 12,7 % frente al 23,5 % del grupo OA. Aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística, se observa que prácticamente el doble de los pacientes del grupo OA requirió tratamiento para las NVPO.

En la tabla 22 se recogen todos los datos relacionados con el confort del paciente: la sensación de frío y/o escalofríos, las NVPO y su tratamiento.

Tabla 22: Variables denominadas de confort en la unidad de reanimación

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Temblores y/o sensación de frío				0.5630
No	92 (94.8)	44 (93.5)	49 (96.1)	
Si	5 (5.2)	3 (6.5)	2 (3.9)	
NVPO				0.1078
No	74 (75.51)	39 (82.98)	35 (68.63)	
Si	24 (24.49)	8 (17.02)	16 (31.37)	
Nausea				0.0668
0 episodios	74 (75.51)	38 (80.85)	36 (70.59)	
1 episodio	15 (15.31)	8 (17.02)	7 (13.73)	
2 o más episodios	9 (9.18)	1 (2.13)	8 (15.69)	
Vómito				0.5916
0 episodio	89 (90.82)	44 (93.62)	45 (88.24)	
1 episodio	5 (5.10)	2 (4.26)	3 (5.88)	
2 o más episodios	4 (4.08)	1 (2.13)	3 (5.88)	
Ondasetrón rescate				0.3885
No	78 (79.59)	40 (85.11)	38 (74.51)	
Si	18 (18.37)	6 (12.77)	12 (23.53)	
Si + SNG	2 (2.04)	1 (2.13)	1 (1.96)	

11.4.-Evolución en Planta

11.4.1 Día 0

Tras el alta de la unidad de reanimación, los pacientes ingresaron en la planta de hospitalización de Cirugía General y Aparato Digestivo. A su llegada, fueron valorados por el cirujano responsable y quedaron bajo el cuidado del personal de enfermería.

De acuerdo con el protocolo de acogida, se evaluaron el dolor, la presencia de NVPO y se iniciaron diversas intervenciones destinadas a favorecer la recuperación precoz: prueba de tolerancia a líquidos l, incorporación al sillón y la retirada de la sonda urinaria.

En relación con el dolor, se registró como podemos observar en la tabla 23 la intensidad percibida mediante la escala ENV, tanto en movimiento como en reposo. La media del dolor en reposo fue de un ENV de 2,1 y en movimiento de 3,5 sin diferencias significativas entre los

grupos. Según el protocolo de estudio, estos valores se consideraron indicativos de dolor tolerable.

Tabla 23: Dolor abdomino-pélvico en reposo y en movimiento en planta día 0

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
ENV reposo				0.6085
Mean (SD)	2.10 (2.56)	2.15 (2.50)	2.06 (2.63)	
ENV movimiento				0.3149
Mean (SD)	3.52 (2.67)	3.74 (2.44)	3.32 (2.88)	

En relación con las NVPO, el 25,5% de los pacientes refirió náuseas y/o vómitos. El grupo OA, al igual que en la reanimación, presentó una incidencia mayor, llegando a ser del doble respecto al grupo OFA (33,3% vs 17% p=0.064) con una tendencia de menor NVPO en el grupo OFA mantenida desde la unidad de reanimación.

Al igual que en la unidad de reanimación al evaluar las náuseas y vómitos por separado, un 22,4% de los pacientes presentó náuseas. El episodio de náuseas aislada en el grupo OA fue del 19,6% frente al 4,3% en el grupo OFA. Respecto a ≥ 2 episodios de náuseas, el grupo OFA presentó una incidencia mayor (12,8% vs 7,8%). En cuanto a los episodios de vómitos, el 8,1% de los pacientes los padecieron. El episodio único de vómitos tuvo una incidencia del 7,1%, con distribución homogénea entre los grupos. El 4,1% de los pacientes requirió rescate de ondansetrón en planta, siendo superior en el grupo OFA respecto al grupo OA. La incidencia de las NVPO en el ingreso en planta de Cirugía General y Aparato Digestivo, así como su tratamiento está recogida en la tabla 24.

Tabla 24: Náuseas y planta postoperatoria en planta hospitalización Día 0

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
NVPO				**0.0642**
No	73 (74.5)	39 (83.0)	34 (66.7)	
Si	25 (25.5)	8 (17.0)	17 (33.3)	
Nausea				0.0598
No	76 (77.6)	39 (83.0)	37 (72.5)	
1 episodio	12 (12.2)	2 (4.3)	10 (19.6)	
2 o más episodios	10 (10.2)	6 (12.8)	4 (7.8)	
Vómito				0.5988
No	90 (91.8)	44 (93.6)	46 (90.2)	
1 episodio	7 (7.1)	3 (6.4)	4 (7.8)	
2 o más episodios	1 (1.0)	0 (0)	1 (2.0)	

Ondansetron				0.0530
Nmiss (%)	4 (4.1)	3 (6.4)	1 (2.0)	
Mean (SD)	1.11 (1.98)	0.73 (1.78)	1.44 (2.10)	

Por último, entre las medidas relacionadas con la intensificación de la recuperación se evaluó la tolerancia a líquidos, que fue positiva en el 84,4% de los pacientes. En el grupo OFA, el 89,3% toleró líquidos (97,6% agua y 2,4% zumo), mientras que en el grupo OA lo hizo el 78% (97,6% agua y 2,4% zumo). Respecto a la movilización precoz, el 15% se incorporó al sillón, sin diferencias significativas entre los grupos (p=0.50). Otra de las medidas registradas fue la retirada precoz de la sonda urinaria. En el 53,1% de los pacientes se retiró en el día 0 de la

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Líquidos				0.286
No	15 (15.3)	5 (10.6)	10 (19.6)	
Si	83 (84.6)	42 (89.3)	41 (78.0)	
Tipo de líquidos				0.9862
Agua	81 (97.6)	41 (97.6)	40 (97.6)	
Zumo	2 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	
Incorporación silla				0.5026
No	83 (84.7)	41 (87.2)	42 (82.4)	
Si	15 (15.3)	6 (12.8)	9 (17.6)	
Retirada de sonda urinaria				0.4036
No	46 (46.9)	20 (42.6)	26 (51.0)	
Si	52 (53.1)	27 (57.4)	25 (49.0)	

intervención, sin diferencias significativas entre los grupos. Se observan en la tabla 25 los resultados de las distintas medidas de recuperación precoz del día 0.

Tabla 25: Medidas de intensificación de la recuperación en planta día 0

11.4.2 Día 1

Al igual que en el día 0 se registraron de forma sistemática diversas variables clínicas, agrupadas en cuatro dominios principales: Dolor, incluyendo las necesidades de recates de cloruro mórfico y el funcionamiento del catéter interfascial; las NVPO, junto a el empleo de mediación de rescate; las medidas orientadas a la recuperación precoz, como la tolerancia oral, la movilización temprana; y las posibles complicaciones más frecuentes, entre ellas el síndrome confusional.

La intensidad del dolor se evaluó mediante la escala ENV, con una media de 1,55 puntos, sin diferencias significativas entre los grupos de estudio. El 12,5% de los pacientes requirió rescate

de morfina sin observarse diferencias intergrupales. El catéter interfascial, implantado al término de la intervención y mantenido durante las primeras 48 horas postoperatorias como parte de la analgesia basal, funcionó en el 87,6% de los pacientes con una distribución homogénea entre los grupos. Estos datos, relacionados con el dolor, se recogen en la tabla 26.

Tabla 26: Evolución de dolor, rescates analgésicos y funcionamiento de catéter interfacial día+1

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
ENV reposo				0.0515
Mean (SD)	1.55 (2.05)	1.17 (1.86)	1.90 (2.17)	
ENV movimiento				0.9820
Mean (SD)	3.15 (2.35)	3.06 (2.02)	3.23 (2.66)	
Rescates de opiáceos necesitados durante las primeras 24h				0.8773
No	86 (87.5)	41 (87.0)	45 (88.0)	
Si	12 (12.5)	6 (13.0)	6 (12.0)	
Funcionamiento del catéter interfascial				0.2629
No	12 (12.4)	4 (8.5)	8 (16.0)	
Si	83 (87.6)	43 (91.5)	43 (84.0)	

En relación con las NVPO, se observó que el 8,2 % de los pacientes presentó síntomas persistentes, correspondiendo la totalidad de los casos al grupo OA (p=0,0046). Dentro de este mismo grupo, el 7,8% presentó náuseas (0,0499) y un porcentaje equivalente manifestó episodios de vómitos (p=0.049). Los datos relacionados con las NVPO en el día 1 se reflejan en la tabla 27.

Tabla 27: Incidencia de náuseas y/o vómitos en la planta de hospitalización día +1

Variables	Total (N= 98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
NVPO				**0.0046***
No	90 (91.8)	47 (100)	43 (84.3)	
Si	8 (8.2)	0 (0)	8 (15.7)	
Nausea				**0.0499***
No	94 (95.9)	47 (100)	47 (92.2)	
Si	4 (4.1)	0 (0)	4 (7.8)	
Vómito				**0.0499***
No	94 (95.9)	47 (100)	47 (92.2)	
Si	4 (4.1)	0 (0)	4 (7.8)	
Ondansetron				0.0162

Mean (SD)	0.08 (0.34)	0.00 (0.00)	0.16 (0.46)
Min–Max	0.00–2.00	0.00–0.00	0.00–2.00

Entre las medidas de recuperación precoz, uno de los primeros objetivos evaluados fue la tolerancia oral. A las 24 horas de la intervención, el 99% de los pacientes toleró líquidos, principalmente zumos e infusiones, sin diferencias entre los grupos. En relación con la dieta, el 22,4% de los pacientes no alcanzó tolerancia, sin diferencias significativas entre los grupos (25% en OA frente al 19,1% en OFA). Entre los pacientes que toleraron la ingesta, siguiendo una progresión desde el yogur, dieta líquida, y por último, dieta sólida, se observó que en el grupo OFA el 92,1% alcanzó la tolerancia a la dieta líquida, frente al 73,7% del grupo OA.

La incorporación al sillón y la deambulación constituyeron otros objetivos relevantes de la recuperación precoz. El 96,9% de los pacientes se incorporó y el 80,6% deambuló por la planta de hospitalización, sin observarse diferencias entre los grupos. Asimismo, la sonda urinaria fue retirada en las primeras 24 horas en el 80,6% de los pacientes, sin observarse diferencias entre los grupos.

Tabla 28: Medidas de intensificación de la recuperación en planta día +1

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Valor
Líquidos				0.3398
No	1 (1.0)		1 (2.0)	
Si	97 (99.0)	47 (100)	50 (98.0)	
Especificar tipo de líquidos				0.1112
Agua	25 (25.3)	8 (17.8)	16 (31.3)	
Zumos o infusiones	72 (74.7)	39 (82.2)	34 (68.7)	
Sólidos				0.1014
No tolera	22 (22.4)	9 (19.1)	13 (25.5)	
Yogurt	8 (8.1)	2 (4,2)	6 (11.7)	
Dieta Liquida	63 (64.2)	35 (74,4)	28 (54.9)	
Dieta Sólida	5 (5.1)	1 (2.1)	4 (7.8)	
Incorporación al sillón				0.6065
No	3 (3.1)	1 (2.1)	2 (3.9)	
Si	95 (96.9)	46 (97.9)	49 (96.1)	
Deambulación				0.9542
No	19 (19.4)	9 (19.1)	10 (19.6)	
Si	79 (80.6)	38 (80.9)	41 (80.4)	
Retirada de Sonda Urinaria				0.9542
No	19 (19.4)	9 (19.1)	10 (19.6)	
Si	79 (80.6)	38 (80.9)	41 (80.4)	
Síndrome confusional				0.3298
No	96 (99.0)	47 (100)	50 (98.0)	
Si	1 (1.0)	0 (0)	1 (2.0)	
Necesidad de psicofármaco de rescate	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
No				

Finalmente, se registró el síndrome confusional y el uso de psicofármacos como complicaciones postoperatorias, potencialmente asociados a un retraso en la recuperación. En las primeras horas, un único paciente del grupo OA presentó un cuadro confusional, sin diferencias entre los grupos. Las medidas de recuperación precoz del día 1 aparecen recogidas en la tabla 28.

11.4.3 Día 2

En el día 2 del postoperatorio, siguiendo el mismo esquema, se analizó el dolor, las NVPO, las medidas de intensificación de la recuperación y las complicaciones.

En lo que al dolor se refiere, la intensidad media en reposo, según la escala ENV, fue de 0,71, mientras que en movimiento alcanzó 2,36, sin diferencias entre los grupos. El 6,2% de los pacientes requirió rescate analgésico, con una incidencia del 4,3% en el grupo OFA frente al 7,8% en el grupo OA, sin alcanzar significación estadística.

Finalmente, siguiendo el protocolo analgésico, al 95,9% de los pacientes se les retiró el catéter intersfacial a las 48 horas de la intervención. Los datos relacionados con el dolor en el segundo día se muestran en la tabla 29.

Tabla 29: Evolución de dolor, rescates analgésicos y retirada de catéter interfacial en planta de hospitalización día +2

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Value
ENV reposo				0.6315
Mean (SD)	0.71 (1.41)	0.74 (1.34)	0.69 (1.48)	
Min–Max	0.00–8.00	0.00–6.00	0.00–8.00	
ENV movimiento				0.4924
Mean (SD)	2.36 (2.06)	2.21 (2.02)	2.49 (2.10)	
Min–Max	0.00–8.00	0.00–7.00	0.00–8.00	
Rescates de opiáceos necesitados en 24 h				0.4755
No	91 (93.8)	44 (95.7)	47 (92.2)	
Si	6 (6.2)	2 (4.3)	4 (7.8)	
Retirada de catéter interfascial				
No	4 (4.1)	2 (4.3)	2 (3.9)	0.9335
Si	94 (95.9)	45 (95.7)	49 (96.1)	

La incidencia de las NVPO a las 48 horas fue del 6,1%, sin diferencias significativas entre los grupos. Las náuseas fueron más frecuentes que los vómitos y su distribución entre los grupos fue homogénea sin diferencias significativas, como podemos observar en la tabla 30.

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Value
NVPO				0.4592
No	92 (93.9)	45 (95.7)	47 (92.2)	
Si	6 (6.1)	2 (4.3)	4 (7.8)	
Náusea				0.3902
No	94 (94.9)	45 (97.9)	48 (94.1)	
Si	5 (5.0)	2 (2.1)	3 (5.9)	
Vómito				0.2951
No	97 (99.0)	46 (97.9)	51 (100)	
Si	1 (1.0)	1 (2.1)	0 (0)	

Tabla 30: Incidencia de náuseas y/o vómitos en la planta de hospitalización día +2

En relación con las medidas de recuperación precoz, evaluamos la tolerancia oral a las 48 horas de la intervención, 99% de los pacientes toleró líquidos, principalmente zumos e infusiones, sin diferencias entre los grupos. En relación con la dieta, el 98% de los pacientes alcanzó tolerancia, sin diferencias significativas entre los grupos. Siguiendo la progresión dietética desde el yogur a la dieta sólida, se observó que en el grupo OFA el 56,5% alcanzó tolerancia a la dieta semilíquida y el 58% del grupo OA sin diferencias significativas entre los grupos. A pesar de no observarse diferencias en la tolerancia a la dieta, al grupo OFA se le retiró la fluidoterapia a las 48 h tras la intervención con diferencias significativas (p=0.05) en comparación con el grupo OA.

Todos los pacientes se incorporaron y el 98% de los pacientes deambuló por la planta de hospitalización, sin observarse diferencias entre los grupos. Asimismo, la sonda urinaria fue retirada a las 48 horas en el 91,8% de los pacientes, sin diferencias entre los grupos.

Finalmente, se registraron las complicaciones más frecuentes que potencialmente pueden retrasar la recuperación (íleo, síndrome confusional u otras complicaciones médico-quirúrgicas que apareciesen recogidas en la historia clínica). A las 48 horas postoperatorias, el 11% de los

pacientes fueron etiquetados en la historia clínica como íleo paralítico sin diferencias significativas entre los grupos. El 3% de los pacientes presentó un cuadro confusional y un paciente requirió tratamiento psicofármaco. El 3% de los pacientes presentó alguna complicación médico-quirúrgica que podría retrasar su alta. No se observaron diferencias entre los grupos en ninguna de estas variables. Los datos de la recuperación precoz se muestran en la tabla 31.

Tabla 31: Medidas de intensificación de la recuperación en planta día + 2

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Value
Líquidos				
No				
Si	98 (100)	47(100)	51 (100)	
especificar				
Agua	15 (15.3)	5 (10.6)	10 (19.6)	0.2179
Zumos o infusiones	83 (84.7)	42 (89.4)	41 (80.4)	
Tolerancia solidos				
No tolera	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	0.7693
Yogur	10 (10.4)	5 (10.9)	5 (10.0)	
Dieta líquida	30 (31.3)	14 (30.4)	16 (32.0)	
Dieta semilíquida	55 (57.3)	26 (56.5)	29 (58.0)	
Dieta sólida	1 (1.0)	1 (2.2)	0 (0)	
Retirada de fluidoterapia				**0.005***
No	20 (20.4)	4 (8.5)	16 (31.4)	
Si	78 (79.6)	43 (91.5)	35 (68.6)	
Incorporación al sillón	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Deambulación				
No	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	0.9535
Si	96 (98.0)	46 (97.9)	50 (98.0)	
Retirada de la sonda urinaria				0,9272
No	8 (8.2)	4 (8.5)	4 (8.0)	
Si	89 (91.8)	43 (91.5)	47 (92.0)	
Íleo				0,8599
No	87 (88.8)	42 (89.4)	45 (88.2)	
Si	11 (11.2)	5 (10.6)	6 (11.8)	
síndrome Confusional				0.5101
No	95 (96.9)	45 (95.7)	50 (98.0)	
Si	3 (3.1)	2 (4.3)	1 (2.0)	
Necesidades de rescate psicofármacos				0.2946
No	95 (99.0)	46 (97.8)	51(100)	
Si	1 (1.0)	1 (2.2)		
Complicaciones postoperatorias				0.5101
No	95 (96.9)	45 (95.7)	50 (98.0)	
Si	3 (3.1)	2 (4.3)	1 (2.0)	

11.4.4 Dia 3

Al tercer día del postoperatorio, siguiendo el mismo esquema, se analizó el dolor, las NVPO, las medidas de intensificación de la recuperación y las complicaciones.

En relación con el dolor, observamos en la tabla 32 que la intensidad media en reposo, según la escala ENV, fue de 0,41, mientras que en movimiento fue de 1,88, sin diferencias entre los grupos. Ningún paciente requirió rescate de opiáceos en planta durante el tercer día postoperatorio y al 100% de los pacientes se les había retirado el catéter interfascial al tercer día de la intervención.

Tabla 32: Evolución de dolor, rescates analgésicos y retirada de catéter interfacial en planta de hospitalización día +3

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Value
ENV reposo				0.6583
Mean (SD)	0.41 (0.83)	0.38 (0.83)	0.44 (0.84)	
ENV movimiento				0.9285
Mean (SD)	1.88 (1.03)	1.85 (0.96)	1.91 (1.10)	
Rescates de opiáceos necesitados en 24 h				
No	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Retirada de catéter interfascial				
Si	98 (100)	47 (100)	51 (100)	

En relación con las medidas de recuperación precoz, evaluamos la tolerancia oral a las 72 horas de la intervención: 100% de los pacientes toleró líquidos. En relación con la dieta, el 94,9% de toleró durante el 3.º día, sin diferencias significativas entre los grupos. Respecto a la progresión dietética, se observó que en el grupo OFA el 75,6% alcanzó la tolerancia a dieta semilíquida y el 81,3% del grupo OA sin diferencias significativas entre los grupos. Al 91,8% de los pacientes se les retiró la fluidoterapia y al 61,5% la vía periférica. Asimismo, la sonda urinaria fue retirada al 95,6% de los pacientes. No se observaron diferencias entre los grupos en ninguna de estas variables.

La incorporación al sillón y la deambulación como objetivos de recuperación precoz: se observó que el 100% de los pacientes se incorporó y el 98% deambuló por la planta de hospitalización, sin diferencias entre los grupos.

Finalmente, se registraron las complicaciones más frecuentes que potencialmente pueden retrasar la recuperación (íleo, síndrome confusional u otras complicaciones médico-quirúrgicas

que apareciesen recogidas en la historia clínica). A las 72 horas postoperatorias, el 10,2% de los pacientes presentaban en la historia clínica el diagnóstico de íleo sin diferencias entre los grupos. El 3% de los pacientes presentó cuadro confusional y un 2 % tratamiento psicofármacológico. El 18 % de los pacientes fueron identificados con algún tipo de complicación médico-quirúrgica que podría retrasar su alta. No se observó diferencias entre los grupos en ninguna de estas variables. El alta hospitalaria se produjo a los 4,67 días de media. El grupo OFA presentó un dato ligeramente mejor, alta hospitalaria a los 4,45 días, frente al grupo OA con el alta a los 4,88 días.

En la tabla 33 se recogen las medidas de recuperación precoz que facilitan el alta hospitalaria, la incidencia de complicaciones que la retrasan, así como los días de estancia media.

Tabla 33: Medidas de intensificación de la recuperación, complicaciones y estancia media hospitalaria en planta día + 3

11.4.5 Tendencia de Evolución del dolor en planta

El análisis de regresión lineal del dolor durante su estancia en planta no evidenció

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	p- Valor
Tolerancia oral	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Líquidos	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Especificar				
Agua	12 (11.3)	6 (10.9)	6 (11.8)	0.8896
Zumos e infusiones	86 (88.7)	41 (89.1)	45 (88.2)	
Especificar solidos				
No tolera	5 (5.1)	2 (4.3)	3 (5.9)	0.7234
Yogur	1 (1.1)	1 (2.2)		
Dieta líquida	13 (14.0)	7 (15.6)	6 (12.5)	
Dieta semilíquida	73 (78.5)	34 (75.6)	39 (81.3)	
Dieta sólida	6 (6.5)	3 (6.7)	3 (6.3)	
Retirada de fluidoterapia				0.5366
No	8 (8.2)	3 (6.4)	5 (9.8)	
Si	90 (91.8)	44 (93.6)	46 (90.2)	
Retirada de la vía periférica				0.2261
No	59 (61.5)	26 (55.3)	35 (67.3)	
Si	37 (38.5)	21 (44.7)	16 (32.7)	
Retirada de Sonda Urinaria				0.0499
No	4 (4.1)		4 (7.8)	
Si	94 (95.9)	47 (100)	47 (92.2)	
Incorporación al sillón				
Si	98 (100)	47 (100)	51 (100)	
Deambulación				
No	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	0.9535
Si	96 (98.0)	46 (97.9)	50 (98.0)	
Íleo				
No	88 (89.8)	43 (91.5)	45 (88.2)	0.5950
Si	10 (10.2)	4 (8.5)	6 (11.8)	
Sindrome Confusional				0.5101
No	95 (96.9)	45 (95.7)	50 (98.0)	
Si	3 (3.1)	2 (4.3)	1 (2.0)	
Necesidad de psicofármacos de rescate				
No	96 (98.0)	46 (97.9)	50 (98.0)	
Si	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	
Presencia de complicaciones				0.5101
No	80 (81.6)	39 (83.0)	41 (80.4)	
Si	18 (18.4)	8 (17.0)	10 (19.6)	
Alta hospitalaria				0.2569
Mean (SD)	0.33 (0.47)	0.38 (0.49)	0.27 (0.45)	
Min–Max	0.00–1.00	0.00–1.00	0.00–1.00	
Median (IQR)	0.00 (0.00–1.00)	0.00 (0.00–1.00)	0.00 (0.00–1.00)	
Día de alta del hospital poscirugía				0.3588
Mean (SD)	4.67 (2.62)	4.45 (2.27)	4.88 (2.93)	

diferencias entre ambos grupos. Desde el ingreso en planta, día 0, hasta el tercer día de seguimiento, el dolor en reposo varió desde una intensidad máxima de 2,15 hasta 0,38 en el día +3. Sin diferencias significativas entre los grupos, el grupo OFA, en todo momento, presentó menores intensidades de dolor. En relación con el dolor en movimiento, fue disminuyendo progresivamente desde un máximo de 3,6 al ingreso hasta 1,85 el tercer día.

El ENV >5 fue considerado como dolor no tolerable que requería rescate con opiáceos. Desde el ingreso hasta el tercer día, tanto el dolor en reposo como en movimiento disminuye progresivamente en ambos grupos sin diferencias significativas, pero siempre fue menor el número de pacientes con dolor en el grupo OFA.

En la tabla 34 se recogen los valores de intensidad del dolor a lo largo de los días de estancia hospitalaria y los valores ENV > 5, considerados como dolor no aceptable que requiere rescate analgésico.

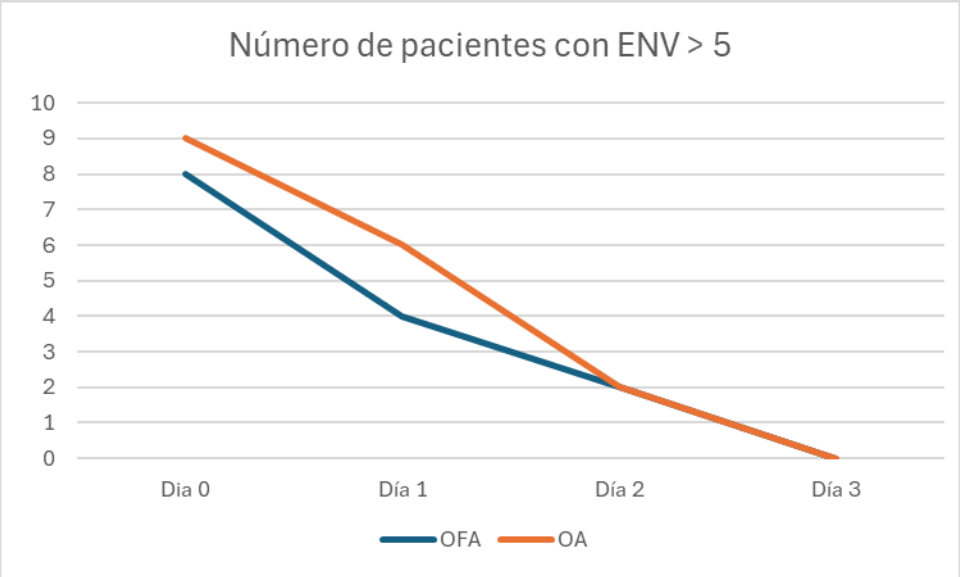
Tabla 34: Datos evolutivos del ENV (numéricos y categóricos) en la planta.

	OFA		OA		
	Mean(SD)	**Median(P25- P75)**	**Mean(SD)**	**Median(P25- P75)**	**p-valor**
ENV reposo					
Día 0	2.15 (2.50)	1.00 (0.00,4.0)	1.92 (2.46)	0.00 (0.00,4.0)	0.488
Día 1	1.17 (1.86)	0.00 (0.00,2.0)	1.90 (2.17)	1.00 (0.00,3.0)	0.052
Día 2	0.74 (1.34)	0.00 (0.00,1.0)	0.69 (1.48)	0.00 (0.00,1.0)	0.632
Día 3	0.38 (0.83)	0.00 (0.00,0.0)	0.44 (0.84)	0.00 (0.00,1.0)	0.658
ENV movimiento					
Día 0	3.62 (2.33)	3.50 (2.00,5.0)	3.20 (2.79)	3.00 (0.00,5.0)	0.302
Día 1	3.06 (2.02)	3.00 (2.00,5.0)	3.23 (2.66)	3.00 (1.00,5.0)	0.982
Día 2	2.21 (2.02)	2.00 (0.00,3.0)	2.49 (2.10)	2.00 (1.00,4.0)	0.492
Día 3	1.85 (0.96)	2.00 (1.00,2.0)	1.91 (1.10)	2.00 (1.00,2.0)	0.930
ENV≥5 reposo*					
Día 0	8 (17.39)		9 (18.37)		0.900
Día 1	4 (8.51)		6 (11.76)		0.740
Día 2	2 (4.26)		2 (3.92)		0.934
Día 3	0 (0)		0 (0)		-
ENV≥5 movimiento*					
Día 0	11 (26.19)		14 (30.43)		0.81
Día 1	13 (27.66)		14 (29.17)		0.87
Día 2	6 (12.77)		10 (19.61)		0.42
Día 3	0 (0)		1 (2.27)		0.33

La evolución gráfica del dolor considerado no aceptable —ENV > 5— muestra una reducción progresiva del número de pacientes con dolor a lo largo de los días. Ningún paciente presenta

dolor considerado no aceptable al tercer día del postoperatorio. Aunque no hay diferencias entre los grupos, el OFA presenta un número de pacientes menor.

Figura 14: ENV >5 en planta de hospitalización



11.5.- Tabla Encuesta Telefónica

A los 15 días de ser dados de alta, se realizó una encuesta telefónica para valorar la severidad del dolor, la duración desde el alta y el consumo de analgésico.

La intensidad del dolor, según la escala ENV, fue del 2,23 sin diferencias entre los grupos, pero la puntuación fue menor en el grupo OFA. El 7,29% de los pacientes refirió dolor etiquetado como ENV > 5 con una mayor incidencia en el grupo OA, pero sin diferencias significativas.

El 42,7% de los pacientes refirió no haber presentado dolor desde el alta hospitalario. Entre el grupo OFA fue del 50% respecto al 36% del grupo OA y el dolor incapacitante, todos los días y noches, se presentó en el 2,1% de los pacientes. Todos ellos entre los pacientes del grupo OA.

En relación con el consumo de analgésicos, el 40,6% de los pacientes no consumió ningún analgésico, 50% entre el grupo OFA y 32% entre el OA. Los pacientes que requieren 3 analgésicos fue del 13,5% llegando al 18% del grupo OA frente al 8,7% del grupo OFA. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en ninguna de estas variables.

Tabla n 35: Encuesta telefónica

Variables	Total (N=98)	OFA (N=47)	OA (N=51)	P Value
Severidad del dolor desde el alta-consulta				0.1046
Mean (SD)	2.23 (1.45)	2.00 (1.30)	2.44 (1.55)	
Min–Max	1.00–7.00	1.00–6.00	1.00–7.00	
Median (IQR)	2.00 (1.00–3.00)	2.00 (1.00–2.00)	2.00 (1.00–3.00)	
Dolor superior≥5				0.78
Pérdida	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	
No	89 (92.71)	43 (93.48)	46 (92)	
Si	7 (7.29)	3 (6.52)	4 (8)	
Frecuencia dolor en el abdomen desde el alta hasta la consulta				0.4406
Pérdida	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	
Nunca	41 (42.7)	23 (50.0)	18 (36.0)	
1 día	27 (28.1)	11 (23.9)	16 (32.0)	
2 – 5 días	23 (24.0)	11 (23.9)	12 (24.0)	
Todos los días	3 (3.1)	1 (2.2)	2 (4.0)	
Todos los días incluso las noches	2 (2.1)	0 (0)	2 (4.0)	
¿Cuántos analgésicos has necesitado tomar de media al día desde el alta hasta esta consulta?				0.2693
Pérdida	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	
Nunca	39 (40.6)	23 (50.0)	16 (32.0)	
1 al día	22 (22.9)	9 (19.6)	13 (26.0)	
2 al día	22 (22.9)	10 (21.7)	12 (24.0)	
3 al día	13 (13.5)	4 (8.7)	9 (18.0)	

CAPÍTULO 12

Discusión

12.- DISCUSION

Previo a la discusión de los resultados propiamente dichos, haremos una reflexión sobre los cambios sociosanitarios que estamos viviendo. Como dijo Heraclio: "*Lo único permanente es el cambio*". Desde que el hombre es hombre, su curiosidad le ha llevado a buscar lo mejor para él. Hoy día estamos viviendo una época de grandes transformaciones, impulsada principalmente por grandes avances tecnológicos que se han incorporado en los últimos años en áreas como la inteligencia artificial, tecnologías de la información, robótica, biotecnología… Muchos de estos avances son ya una realidad en nuestra vida cotidiana. Los avances tecnológicos continuarán y cada vez a una velocidad mayor, siendo la atención sanitaria una de las áreas en las que el impacto es más evidente. La esperanza de vida prácticamente se ha doblado en los últimos cien años (93) y es posible ofertar respuestas a problemas que no tenían tratamiento. No hay duda de que la ciencia médica ha experimentado un extraordinario desarrollo y que ha contribuido al desarrollo de la humanidad.

Todas las especialidades médicas están continuamente evolucionando al incorporar nuevos descubrimientos científicos y tecnológicos, por lo que la práctica médica actual difiere de cómo la hacía la generación precedente. Uno de los ámbitos en los que estos avances son manifiestos es en la medicina perioperatoria. El desarrollo de técnicas quirúrgicas menos invasivas – sirva como ejemplos la generalización del uso de la laparoscopia, la robótica, los sistemas de anastomosis mecánicos y nuevos tipos de bisturí –, la incorporación de sistemas de monitorización intraoperatorios más sensibles (por ejemplo, el índice de analgesia-nocicepcion, ANI) y la aparición de nuevos fármacos adyuvantes (como la dexmedetomidina) han perseguido un objetivo común: promover la recuperación temprana del paciente y facilitar la reincorporación precoz a su vida cotidiana. Sin embargo, esta mejora en los procedimientos perioperatorios no ha logrado un éxito completo. Como ejemplo podemos citar que la incidencia de dolor postoperatorio severo en determinados procedimientos alcanza hasta un 30%. Así mismo, las náuseas y vómitos postoperatorios - que generan un marcado malestar-, el íleo y los episodios de hipoxemia en el postoperatorio inmediato continúan contribuyendo a la morbilidad y al retraso del alta (75,77-79).

Entre los hitos más relevantes en la medicina perioperatoria destaca la implementación de los protocolos ERAS (*enhanced recovery after surgery*), concebidos desde una perspectiva multidisciplinar. Los programas ERAS incorporan una serie de estrategias basadas en la

evidencia con el objetivo de reducir el estrés desencadenado por la cirugía, aumentar la recuperación funcional y mejorar los resultados. Estandarizan el manejo integral del paciente durante el periodo perioperatorio, optimizando cada fase del proceso para mejorar los resultados clínicos, reducir complicaciones, la estancia hospitalaria y generar ahorro sanitario. (94)

En la fase preoperatoria se enfatiza en factores educacionales haciendo al paciente conocedor y partícipe de todo el proceso perioperatorio. El aprendizaje de una correcta dinámica ventilatoria (fisioterapia inspiratoria), así como, la incentivación a realizar ejercicio físico y mental son estrategias primordiales. No debemos olvidar que la prehabilitación hematológica es fundamental. se estima, por ejemplo, que la prevalencia de anemia en el cáncer colorrectal es de alrededor del 40-50%, siendo un factor de riesgo independiente para requerir una transfusión sanguínea, el alta hospitalaria con peor recuperación funcional y se relaciona con un mayor grado de invasión local tumoral (95). Además, mejorar la situación nutricional del paciente disminuirá el catabolismo proteico asociado a la inflamación y disfunción muscular (96). Adicionalmente, la reducción de la resistencia a la insulina favorece una adecuada función celular durante el daño tisular. El soporte nutricional preoperatorio y la carga de carbohidratos previa a la intervención minimizan la resistencia insulínica postoperatoria. A todo esto, un control óptimo del dolor contribuye a reducir el estrés y, consecuentemente, la resistencia a la insulina. (97)

En lo referente al intraoperatorio, la cirugía debe ser mínimamente invasiva y acompañarse de una anestesia multimodal con estrategias analgésicas que minimicen el uso de opioides. De igual modo, un adecuado control hemodinámico y mantenimiento de la normotermia serán objetivos fundamentales. La reposición de líquido intraoperatorio se realizará según regímenes restrictivos, ya que la fluidoterapia liberal es una de las principales causas del desarrollo del íleo postoperatorio y sus complicaciones. (98) Mantener la euvolemia, el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos es importante para preservar la función celular, especialmente cuando el tejido dañado necesita ser reparado.

En el postoperatorio, los objetivos principales incluyen la movilización temprana, la reintroducción precoz de la alimentación, la retirada anticipada de sondajes y el manejo eficaz del dolor sin opioides (90-92).

En una de las últimas revisiones sistemáticas que evalúa el impacto de los protocolos ERAS frente al cuidado perioperatorio tradicional en cirugía colorrectal se concluye que la

implementación de los protocolos ERAS reduce de forma significativa la estancia hospitalaria. Igualmente, la recuperación gastrointestinal es más precoz, con periodos más cortos hasta la reaparición de los movimientos intestinales, la defecación y la normalización de la ingesta dietética. Los pacientes incluidos en los grupos ERAS presentan incluso una reducción de las complicaciones postoperatorias y del consumo de opioides, así como puntuaciones de dolor más bajas en la escala ENV. (99).

En España, el Ministerio de Sanidad, junto con diversas sociedades científicas, impulsó el Grupo de Rehabilitación Multimodal (GERM). En 2018 se puso en marcha el proyecto IMPRICA, cuyo objetivo era implementar a nivel nacional la Vía RICA (*Recuperación Intensificada en Cirugía del Adulto*). Sus metas principales incluían la implantación multicéntrica de protocolos perioperatorios basados en evidencia, la creación de centros de excelencia en recuperación intensificada, la generación de estándares nacionales en cirugía y en medicina perioperatoria, y la mejora de la recuperación postoperatoria mediante la reducción de complicaciones. (90-91)

El Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (HUGU), desde la publicación de la primera edición de la vía RICA y posteriormente con el proyecto IMPRICA, ha consolidado su unidad de coloproctología como centro de referencia en la implantación nacional de dicha vía. Desde el servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo se invitó al servicio de anestesiología a colaborar en la puesta en marcha de las medidas propuestas por la vía RICA, y más tarde, en el proyecto de recogida de datos del IMPRICA.

Una de las medidas aconsejadas por la vía RICA es la reducción del uso de opioides tanto en el periodo intraoperatorio como en el postoperatorio. Estos fármacos no son inocuos y pueden acompañarse de diversas complicaciones y efectos adversos como la HIO, las NVPO, el íleo y la depresión respiratoria, entre otros (26-28).

Basándose en lo anterior, la anestesia libre de opioides se plantea como una alternativa al uso clásico de opioides intravenosos durante el periodo intraoperatorio. Según la vía RICA, no existe evidencia concluyente de que la OFA sea claramente superior a la anestesia basada en opioides; sin embargo, podría reducir la incidencia de hiperalgesia inducida por opioides, entre otras complicaciones. De igual manera, la OFA puede reducir los efectos secundarios producidos por los opioides, como las náuseas y vómitos postoperatorios.

En este contexto, como ya comentamos previamente en la introducción, el concepto de la nocicepción adquiere especial relevancia. La nocicepción se entiende como el conjunto de procesos neurobiológicos que median la transmisión y modulan el estímulo nocivo, mientras

que el dolor se define como una experiencia subjetiva (12). Por tanto, bajo una anestesia general no es posible sentir dolor. En consecuencia, el objetivo intraoperatorio se redefine como la preservación de la homeostasis del paciente (es decir, el control estricto del sistema simpático ante un estímulo quirúrgico), más allá del mero control analgésico.

El desarrollo de este nuevo paradigma, basado en el control nociceptivo, se articula mediante la anestesia multimodal, combinando agentes farmacológicos a dosis variables con el propósito de potenciar la sinergia farmacodinámica y minimizar los efectos adversos. Los primeros estudios clínicos publicados muestran resultados alentadores, con una reducción de consumo de opioides mayor al 50% en el postoperatorio. Estos hallazgos respaldan a la OFA como una estrategia prometedora dentro de los programas de recuperación intensificada y la cirugía moderna (74, 75, 81).

En este contexto clínico diseñamos nuestro estudio con la hipótesis de que la OFA reduciría hasta el 50% el consumo de opiáceos postoperatorios en la cirugía colorrectal laparoscópica y, además, comprobar la seguridad de ésta. Nuestra decisión se apoyó, como previamente hemos comentado, en que disponíamos de un servicio de Cirugía General a la vanguardia de los cuidados perioperatorios y con un volumen de pacientes suficiente para evaluar con rigor la eficacia de nuestra hipótesis.

En aquel momento, la literatura médica disponible se basaba casi exclusivamente en los trabajos de Mulier et al *(J. Mulier et al., 2016*) realizados en cirugía bariátrica y en informes sobre casos clínicos de diferentes intervenciones quirúrgicas (74, 78-83). Más allá del ámbito de la cirugía bariátrica, apenas existían estudios publicados sobre la OFA y menos en lo referente a la cirugía laparoscópica de larga duración. A pesar de ello, la vía RICA consideraba el uso de la OFA como una recomendación, aunque débil, probablemente motivada por el potencial ahorro global de los opiáceos y la reducción de sus efectos adversos, más que por la existencia de una evidencia sólida que demostrara una mejora clara en los resultados de la cirugía colorrectal laparoscópica (90).

Por tanto, ante la aplicación de vía RICA en la que se aconsejaba la realización de una anestesia con las menores dosis posibles de opiáceos, la falta de una evidencia robusta sobre su eficacia y su seguridad en cirugía colorrectal laparoscópica junto a disponer de un número de pacientes suficientes en nuestro hospital, decidimos impulsar nuestro estudio como un ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y unicéntrico.

Desarrollamos nuestro protocolo y, dado que se emplearon medicamentos para llevar a cabo el estudio, fue necesaria la aprobación del Comité de Ética de Investigación con medicamentos de

Euskadi (CEIm). Para la autorización del ECA contamos con la colaboración de Biobizkaia, nos ayudó en la tramitación de los permisos ante la agencia española del medicamento (AEMPS), inscribir el estudio en la base de datos europea EudraCT, auditar y validar los datos obtenidos. Del mismo modo, la Unidad de investigación de HUGU nos apoyó en el cálculo del tamaño muestral y en el análisis estadístico posterior.

El cálculo del tamaño muestral se realizó considerando una potencia estadística del 80% para detectar diferencias en el contraste de hipótesis nula, con un nivel de significancia del 5% y una asignación equitativa en cada grupo (50%). Bajo estos supuestos, se estimó necesario incluir 96 pacientes. Anticipando una tasa de pérdidas o abandonos cercana al 20%, el tamaño muestral se ajustó a 120 pacientes. Durante el desarrollo del ECA, las pérdidas fueron inferiores a lo previsto (6 pacientes), obteniéndose finalmente 47 pacientes en el grupo OFA y 51 pacientes en el grupo OA, con un total de 98 pacientes analizados.

En el trabajo de Mulier et al (*J. Mulier et al., 2018)* por un lado, presentaba una pérdida durante el seguimiento del 10%. De igual modo, una tasa de complicaciones postoperatorias en URPA del 20% entre los pacientes a los que se les administraba opioides (78). Por otro lado, Beloeil et al (*H. Beloel et al., 2019)* realizó su cálculo muestral basándose en una tasa de complicaciones postoperatorias global del 30% (íleo 5%, hipoxemia postoperatoria 20% y delirio 5%) (84). Cogiendo dichos datos como referencia, calculamos nuestro tamaño muestral estimando unas pérdidas del 20%. A lo largo de nuestro estudio no objetivamos ninguna pérdida durante el seguimiento de los pacientes, pero un total de 6 pacientes fueron discontinuados durante el registro debido a complicaciones quirúrgicas intraoperatorias que requirieron reconversión a cirugía abierta o reintervención precoz. Además, un paciente solicitó abandonar el estudio de forma voluntaria. En comparación con el estudio de Beloeil et al., (*H. Beloel et al., 2019)* nuestra tasa de complicaciones fue inferior, como posteriormente analizaremos.

Con estos datos, podemos inferir que sobreestimamos las complicaciones tanto intraoperatorias - hipotensiones refractarias y/o arritmias fatales definidas en la sección 4.4.3 como criterios de retirada- como la tasa de complicaciones postoperatorias que resultaron ser menor de lo esperado.

Para garantizar la homogeneidad de la muestra, se implementó un proceso de aleatorización mediante un algoritmo informático probabilístico, con una razón de asignación 1:1 entre los grupos. A partir de la lista generada, se prepararon sobres opacos y sellados, cada uno de los cuales fue abierto por un investigador colaborador. En el momento de la apertura, dicho

colaborador registró su firma y fecha en el formulario correspondiente, el cual fue posteriormente auditado por Biobizkaia para asegurar la trazabilidad y el cumplimiento del protocolo.

Podemos afirmar con rotundidad que no se registraron incidencias que comprometieran el mantenimiento del ciego durante el periodo de reclutamiento. Cada mañana, para cada paciente programado para cirugía y previamente incluido en el estudio, el anestesista colaborador abría el sobre asignado que se encontraba custodiado por la jefa del servicio de Anestesiología. Tras su apertura y la comprobación de la rama asignada, el colaborador firmaba el sobre, que posteriormente se archivaba junto con el resto. Durante las diferentes visitas del auditor no falto ningún sobre ni firma y todos los pacientes estuvieron correctamente registrados con su código de estudio, garantizando así el anonimato y la integridad del proceso.

El periodo de reclutamiento se estimó en 24 meses, con una duración total del estudio de 36 meses, incluyendo el tiempo necesario para el cierre y la depuración de la base de datos, el análisis estadístico y la preparación del informe final. La recogida de datos se extendió durante 25 meses. Posteriormente, a los 36 meses, se presentó el informe final tras el análisis de los datos. El cálculo del periodo de reclutamiento se cumplió sin incidencias, y dentro del plazo establecido se remitió el informe final a través de Biobizkaia.

Antes de adentrarnos en la discusión de los resultados obtenidos en nuestro estudio, es necesario reconocer una serie de limitaciones que deben tenerse presentes. En primer lugar, una de las principales dificultades para establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia de la OFA radica en la ausencia de una definición estandarizada y en la amplia variabilidad de regímenes descritos en la literatura. Estos difieren en su composición, dosis, bloqueos regionales anestésicos asociados y tipo de cirugía, lo que complica —cuando no imposibilita— alcanzar una conclusión irrefutable que se demuestre de manera consistente la eficacia de la OFA. Aun así, las revisiones sistemáticas y metaanálisis más recientes sugieren que los beneficios superan los riesgos (116- 120)

En segundo lugar, aunque las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se consideran el nivel más alto de la evidencia disponible, diversos factores pueden disminuir la confianza en el efecto estimado. El primer riesgo de sesgo deriva de la inclusión de estudios metodológicamente pobres, con limitaciones en el diseño, en la generación de la aleatorización

o en la preservación del cegamiento. Ejemplos de ello son la colocación de catéteres epidurales para el tratamiento analgésico o las pérdidas en el seguimiento.

Finalmente, otro problema frecuente es la elevada heterogeneidad entre los estudios incluidos, ya sea por diferencias en la población analizada, la intervención evaluada o el objetivo planteado. De igual forma, la imprecisión de los resultados puede deberse a tamaños muestrales insuficientes, lo que amplía los intervalos de confianza y reduce la robustez de las conclusiones. A ello se suma el sesgo de publicación, por el cual los ensayos con resultados positivos tienen mayor probabilidad de ser publicados que aquellos con resultados negativos.

En un análisis descriptivo de la muestra, considerando variables clínico-demográficas, no se observaron diferencias entre los grupos con relación al sexo, la edad, el IMC, el ASA y el tipo de intervención realizada. Se trataba, por tanto, de muestras homogéneas que permitieron llevar a cabo un análisis ulterior de los datos.

Una de las complicaciones analizadas en el estudio fue la tasa de NVPO, para cuya profilaxis se aplicó la escala de Apfel con el fin de determinar la medicación preventiva a administrar. Entre los datos demográficos, habría sido conveniente registrar todos los factores de riesgo de NVPO como son: los antecedentes de NVPO y el hábito tabáquico, ya que su ausencia limita la capacidad de ajustar adecuadamente el riesgo basal de cada paciente.

Durante la planificación del protocolo del estudio se registraron los diferentes tipos de intervenciones colorrectales laparoscópicas – hemicolectomía derecha, colectomía transversa, hemicolectomía izquierda/sigmoidectomía o resección anterior baja – partiendo de la hipótesis de que la inflamación, el dolor y las posibles complicaciones postoperatorias podrían variar en función del segmento de colon intervenido. No obstante, el análisis de los resultados no mostró diferencias significativas entre los distintos tipos de cirugía. Es importante señalar que la ausencia de diferencias podría deberse, al menos en parte, al tamaño muestral limitado, que reduce la potencia estadística del estudio y dificulta la detección de variaciones clínicamente relevantes entre los grupos. Sería interesante realizar el mismo estudio de forma multicéntrica para obtener una potencia mayor y poder observar si en función del tipo de segmento de colon intervenido sus resultados difieren.

El presente estudio aleatorizado y prospectivo demostró que la OFA, en comparación con la OA, proporciona una analgesia postoperatoria equivalente. Aunque no se observó una reducción estadísticamente significativa en el consumo total de opioides durante el periodo postoperatorio, sí se identificó una tendencia hacia menores necesidades de opioides y una menor intensidad de dolor, medida mediante la escala ENV, en el grupo OFA.

Nuestra hipótesis no ha sido confirmada ya que no se obtuvo una reducción significativa del consumo de opioides en el postoperatorio, pese a las ventajas teóricas que ello podría suponer para el paciente al disminuir las complicaciones asociadas a su uso. Aun así, desde una perspectiva de no inferioridad, este ECA demuestra que la OFA es al menos tan eficaz como la anestesia tradicional en términos de analgesia. Estos resultados posicionan a la OFA como una alternativa válida a la hora de planificar el manejo anestésico de nuestros pacientes. En aquellos casos en los que los opioides no estén indicados —por ejemplo, pacientes con mastocitosis o consumidores crónicos de opiáceos— la OFA puede resultar especialmente beneficiosa, ya que permite evitar los opioides intraoperatorios y, con ello, reducir los efectos secundarios asociados.

En relación con la medicación administrada en el intraoperatorio a los pacientes, únicamente se observaron diferencias en aquellas específicas de cada grupo. En el grupo OA se emplearon opioides mayores durante el periodo intraoperatorio, mientras que en el grupo OFA se utilizaron alternativas farmacológicas en sustitución de dichos opioides. Posteriormente, tanto en la unidad de reanimación como en la planta, ambos grupos recibieron rescates analgésicos con opioides mayores en función de la intensidad de dolor referido. No se identificaron diferencias en el resto de la medicación administrada, incluyendo los hipnóticos utilizados para la inducción y el mantenimiento anestésico, en los relajantes neuromusculares empleados para facilitar la ventilación mecánica y optimizar las condiciones quirúrgicas. Así como, en la medicación antiemética.

La motivación principal del presente estudio fue evaluar la reducción del consumo de opioides en el postoperatorio de cirugía colorrectal laparoscópica (medido en miligramos), junto con la disminución de la intensidad del dolor según la escala ENV, medida validada para este propósito (100).

En el momento del ingreso en la unidad de reanimación, los pacientes del grupo OFA presentaron una intensidad de dolor, según la escala ENV, significativamente menor que la observada en los pacientes del grupo OA. Posteriormente, durante su estancia en la unidad de reanimación, la intensidad del dolor continuó siendo inferior en el grupo OFA, aunque ya sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

El dolor fue analizado tanto en reposo como en movimiento, observándose puntuaciones superiores en movimiento, pero manteniéndose la misma tendencia de menor intensidad en el grupo OFA. A los 60 minutos del ingreso en reanimación, ambos grupos presentaron el pico máximo de dolor, seguido de una mejoría tras la administración de la analgesia pautada y/o de

medicación de rescate. De igual modo, se analizó el dolor de hombro, habitualmente relacionado con la cirugía laparoscópica por la neuroapraxia del nervio frénico secundaria a la insuflación de CO_2. En nuestro estudio, tal como se muestra en la tabla 19, la incidencia de dolor de hombro fue prácticamente nula. Esto pudo deberse a que la presión de CO2 para la realización del neumoperitoneo y el mantenimiento durante la intervención fue baja, junto a un vaciado minucioso del neumoperitoneo al finalizar la intervención quirúrgica.

En relación con los rescates de morfina administrados en la unidad de reanimación, el protocolo establecía su indicación cuando el paciente refería un valor de ENV > 5. La incidencia fue del 37,8%, sin diferencias significativas entre los grupos. La hipótesis inicial planteaba que los pacientes sometidos a cirugía colorrectal requerirían una media de 8 mg de morfina en el postoperatorio, y que la aplicación de la OFA reduciría esta necesidad al 50%, es decir, 4 mg (78). Sin embargo, los resultados obtenidos no corroboran dicha hipótesis: se observó una necesidad media de 6,16 mg en el grupo OA frente a 5 mg en el grupo OFA.

Como puede apreciarse, las necesidades de morfina en el grupo OA fueron inferiores a las estimadas inicialmente. Por el contrario, en el grupo OFA se esperaba una reducción del 50% respecto al grupo OA, pero las necesidades reales resultaron superiores a los 4 mg previstos como dosis máxima. Aun así, estas fueron menores en el grupo OFA al grupo OA.

Aunque la proporción de pacientes que requirieron rescate de morfina fue similar en ambos grupos, las dosis pico más altas se concentraron en el grupo OA. El análisis de los valores intercuartílicos mostró una mayor dispersión en el grupo OA, lo que indica que algunos pacientes precisaron dosis más elevadas, alcanzando hasta 16 mg, mientras que en el grupo OFA el máximo registrado fue de 10 mg, como podemos ver en la tabla 20. En otras palabras, el control del dolor severo resultó más complejo en los pacientes pertenecientes al grupo OA.

Al observar el valor medio del ENV en ambos grupos durante su estancia en la unidad de reanimación, se constató que fue inferior a 4. Únicamente en el momento del ingreso se apreció una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo OFA que en las mediciones posteriores no se repitió. Aunque el ENV en ambos grupos se mantuvo en valores bajos -pudiéndose considerar un ENV < 3 prácticamente como ausencia de dolor- no se encontraron diferencias significativas entre ellos (101).

Cuando realizamos comparaciones entre escalas, aunque la medición de los parámetros pueda adaptarse al análisis estadístico, estos resultados suelen distanciarse de la verdadera relevancia clínica. Una diferencia clínicamente significativa implica que el paciente percibe una reducción real en la intensidad del dolor. Se ha estimado que esta percepción corresponde a una

disminución entre 1 y 2 puntos en la escala ENV, lo que corresponde aproximadamente al 20% de la intensidad (102).

En un estudio, el valor umbral que determina una diferencia estadísticamente significativa dependerá del tamaño muestral. Esto implica que aquellos ECA con un gran número de participantes tienen mayor probabilidad de alcanzar dicho umbral, incluso cuando la reducción absoluta del dolor es pequeña y se sitúa por debajo del umbral de percepción clínica.

No solo las diferencias obtenidas en los datos son importantes, sino el contexto en que se obtienen dichos resultados. No hemos encontrado ningún estudio en el que el rescate analgésico se realice con morfina; lo más habitual es el uso de sufentanilo, fármaco del cual no disponíamos. En series de casos en cirugía laparoscópica (como colecistectomías), los pacientes del grupo OA prácticamente no reciben medicación de rescate a la salida del quirófano con mayor posibilidad de referir dolor durante el postoperatorio y aquellos estudios en los que se emplea sufentanilo, las equivalencias respecto a la morfina no son exactas (81).

En nuestro estudio, la variabilidad de la dosis de rescate osciló entre 0,12 y 0,20 mg/kg, lo que equivale a un mínimo de 8 mg y un máximo de 14 mg de morfina para un paciente de 70 kg. Este rango tan amplio se debió a que los criterios de exclusión no limitaron la participación por edad y únicamente se excluyeron pacientes muy pluripatológicos (ASA IV). Esto pudo dar lugar a una muestra excesivamente heterogénea a la que había que adaptar la dosis de morfina de salida de quirófano. Aun así, la mayoría de los pacientes -a pesar de ser de edad avanzada y ASA III- requirieron una dosis de rescate en torno a 0,15 mg/kg, ya que con dosis inferiores referían dolor al despertar.

Desde una perspectiva estrictamente clínica, una reducción del consumo de morfina sólo adquiere relevancia si se acompaña de una disminución en la incidencia de efectos adversos asociados, como náuseas, vómitos, retención urinaria o íleo postoperatorio prolongado.

Un sesgo relevante al comparar nuestro estudio con otros ECAs es la posibilidad de que, en alguno de ellos, los pacientes del grupo control reciban un tratamiento analgésico limitado exclusivamente a la medicación de rescate, motivado por el afán investigador de evaluar con mayor nitidez el efecto de la intervención experimental. Sin embargo, es fundamental que los pacientes del grupo control se beneficien de los cuidados analgésicos estándar correspondientes al procedimiento quirúrgico. Solo de este modo la comparación con el nuevo tratamiento resulta y permite determinar si este aporta un beneficio real en términos de confort y control del dolor. En el diseño de nuestro estudio, como acabamos de comentar, en el

grupo de control previo a la educción se administraba el bolo de rescate y no existieron diferencias entre los cuidados postoperatorios.

Tras el alta de la unidad de reanimación, durante las siguientes 72 horas los pacientes fueron seguidos y se registró el consumo de opioides de rescate (meperidina). Acorde con el curso habitual de la cirugía laparoscópica, el máximo dolor se observó en las primeras 24 horas postoperatorias. Dicho dolor, producido tras la cirugía laparoscópica durante el postoperatorio inmediato y hasta las primeras 24 horas, debe considerarse como dolor severo, con elevados requerimientos analgésicos tal como afirma Park et al. (*H. Park et al., 2023*) (103).

En relación con los rescates analgésicos, a las 24 horas del postoperatorio el 12,5 % del total de pacientes requirió la administración de medicación de rescate, sin observarse diferencias entre los grupos. De forma paralela, el 10,5% de los pacientes refirió un valor >5 en la escala ENV en reposo y hasta el 27,5% en movimiento, sin encontrarse tampoco diferencias significativas entre ambos grupos.

En el segundo día de ingreso hospitalario, el porcentaje de pacientes que precisó un rescate analgésico se redujo al 6,2% y 2 pacientes del grupo OA refirieron ENV >5. A las 72 horas del postoperatorio, ningún paciente requirió rescate analgésico ni presentó dolor con una intensidad ENV > 5. Estos resultados son coherentes, como ya hemos comentado previamente, con lo esperado en la cirugía laparoscópica: dolor intenso durante el primer día, seguido de una clara mejoría entre el segundo y tercer día (102).

A pesar de que en nuestro estudio las diferencias en el consumo de morfina no alcanzaron significación estadística, se observó una tendencia favorable en el grupo OFA, con un menor consumo de opioides - medidos en mg de morfina-, y valores ENV inferiores durante toda la estancia hospitalaria. El único momento en que se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos fue en la primera hora de ingreso en la unidad de reanimación, donde el valor de ENV fue significativamente menor en el grupo OFA.

Nuestros resultados se alinean con los obtenidos por Da Silveira et al. (*C. Da Silveira et al., 2024)* en una revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuenciales de estudios sobre OFA en cirugía abdominal mínimamente invasiva. Este autor concluye que la OFA ofrece resultados positivos, ya que en el postoperatorio inmediato se reduce el consumo de opioides - medidos en mg-, los valores de ENV y la incidencia de NVPO. No obstante, señala que la relevancia clínica de estos hallazgos es limitada (104).

En esta misma línea, Cheng et al. (*L. Cheng et al., 2025*), en su metaanálisis sobre la efectividad analgésica y la recuperación tras cirugía laparoscópica con un régimen multimodal sin opioides, concluyó que la OFA reducía el consumo de opioides y los valores ENV durante las dos primeras horas del postoperatorio. Sus resultados sugerían que la OFA puede mejorar la recuperación cualitativa inmediata de los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica (105).

En contra, Mulier et al. (*J. Mulier et al., 2018*) concluyó que la OFA supone un ahorro de cloruro mórfico superior al 50% (78). Del mismo modo, en la revisión realizada por Olausson et al (A. Olausson et al.- 2022) se describe una reducción significativa del cloruro mórfico de 6 mg de media (117). Por su parte, An et al. (G. An et al., 2022) informó de una disminución significativa en el consumo de opioides en pacientes sometidos a colectomía radical laparoscópica bajo la OFA asociada a bloqueo anestésico paravertebral, en comparación con la OA (106).

De forma paralela a los requerimientos de morfina de rescate, se registró la intensidad de dolor según la escala ENV. Observamos que la OFA reduce el ENV durante la primera hora de forma significativa, aunque no se traduce en un ahorro significativo en el consumo total de opioides. Durante el ingreso en planta, los valores registrados en la escala ENV fueron de 2 y 3 puntos en reposo y en movimiento respectivamente, con una disminución progresiva en ambos a lo largo del postoperatorio.

A diferencia de otros estudios basados exclusivamente en el uso de remifentanilo intraoperatorio -un opioide de vida media ultracorta- junto con analgesia controlada por el paciente (PCA) de opioides mayores iniciadas en la unidad de recuperación como medicación de rescate exclusivamente, en nuestro protocolo se administró un bolo de cloruro mórfico al finalizar la intervención para cubrir el período postoperatorio inmediato. En la literatura consultada, algunos trabajos, tanto en cirugía bariátrica como en intervenciones supuestamente menos dolorosas, basados exclusivamente en remifentanilo, concluyen que los regímenes OFA se asocian con un menor consumo de opioides postoperatorios (107). Previamente en esta discusión hemos señalado como un posible sesgo del investigador el uso exclusivo de medicación de rescate para obtener diferencias entre los grupos sin ser la práctica habitual. Más relevante aún son aquellos estudios en los que el remifentanilo intraoperatorio es complementado con sufentanilo, un opioide de vida media más prolongada y potencia aproximadamente 100 veces superior a la del cloruro mórfico. Las dosis equivalentes utilizadas en dichos estudios son comparables a las administradas en nuestro trabajo, observándose también una reducción en el consumo de opioides en los pacientes sometidos a OFA durante las primeras horas del postoperatorio (108, 109).

Cabe señalar que los primeros estudios sobre la OFA se desarrollaron en cirugía bariátrica, ámbito en el que el riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides es elevado y la probabilidad de vía aérea difícil resulta aún mayor, lo que condiciona un ajuste más estricto de las dosis intraoperatorias y la necesidad de mayor número de rescates analgésicos en la unidad de recuperación (75). Otros trabajos se centraron en la cirugía menor ambulatoria, en la que los requerimientos analgésicos postoperatorios suelen ser inferiores (81).

Como razonamos en la justificación, la viabilidad de la OFA se fundamenta en la analgesia-anestesia multimodal, basada en la sinergia de fármacos con diferentes mecanismos de acción que actúan de forma aditiva sobre diversos nociceptores a lo largo de las vías del dolor (110). A modo de ejemplo, en nuestro protocolo se emplearon infusiones continuas de dexmedetomidina, lidocaína, magnesio, ketamina junto con antiinflamatorios, lo que permitió prescindir de los opioides. La variabilidad en las dosis y combinación de los fármacos utilizados dificulta obtener una evidencia sobre la eficacia de la OFA.

La percepción del dolor se relaciona directamente con los consumos de opioides en el postoperatorio: los pacientes con valores elevados en la escala ENV requieren mayores dosis de opioides. Los regímenes OFA no están estandarizados y, en función de la combinación farmacológica empleada, la duración de la intervención y la intensidad del dolor postoperatorio esperado según el procedimiento quirúrgico, los resultados pueden variar. Las revisiones más recientes concluyen que la OFA se asocia con una reducción significativa en la escala ENV, especialmente durante las 2 primeras horas del postoperatorio (111, 112, 113). No obstante, persiste la controversia, ya que otras revisiones no han observado dicha reducción en el periodo postoperatorio (114, 115). La divergencia en los resultados de estos metaanálisis puede atribuirse a la heterogeneidad de los estudios, derivada de la inclusión de múltiples tipos de intervenciones quirúrgicas.

Asimismo, muchos de los trabajos incluidos en dichos metaanálisis no aplican una estrategia multimodal que incluya dexmedetomidina, lidocaína, ketamina, sulfato de magnesio y dexametasona. Por tanto, la variabilidad en la escala ENV y en el consumo de opioides postoperatorios puede explicarse tanto por las diferentes combinaciones utilizadas en los regímenes OFA como por la variación en los opioides y dosis administradas en el grupo control. Además, numerosos estudios emplean en el grupo de control opioides de acción corta, como remifentanilo y fentanilo, mientras que los regímenes libres de opioides fueron heterogéneos, con el uso de fármacos de vida media más prolongada, como la dexmedetomidina. Finalmente,

algunos estudios incluyeron bombas de analgesia controlada por el paciente (PCA) en el postoperatorio, introduciendo una heterogeneidad adicional en el análisis de los resultados.

Siguiendo con el hilo de nuestra discusión, debemos recordar que el analgésico ideal para la analgesia abdominal debe caracterizarse por una duración de acción prolongada. La bibliografía consultada muestra que en general los pacientes del grupo OA requieren un rescate analgésico más precoz en comparación con los pacientes del grupo OFA (116). En nuestro estudio no observamos diferencias en esta variable, siendo objeto de la siguiente reflexión: es posible que la dosis de rescate de cloruro mórfico administrada en el quirófano antes de finalizar la intervención cubriera las necesidades analgésicas teóricas durante las 2 primeras horas postoperatorias. Dicha dosis pudo ser suficiente para cubrir los requerimientos analgésicos sin que se apreciaran complicaciones respiratorias, como desaturación secundaria a sobredosificación de opioides mayores, obteniendo ENV de media inferior a 4 puntos.

Junto al objetivo principal de nuestro estudio —evaluar la reducción del consumo de opioides en el postoperatorio y las posibles ventajas asociadas—, el otro pilar fundamental ha sido valorar el perfil de seguridad de la OFA. Como comentamos en los antecedentes de nuestro estudio, tras el ECA multicéntrico realizado por Beloeil et al. (*H. Beloeil et al., 2021*) su perfil de seguridad se encontraba en entredicho (85). En una editorial de Anesthesiology, publicada tras la suspensión del estudio POFA por eventos adversos asociados a la OFA, se afirmaba que no existía ninguna evidencia de que la OFA aportase ninguna ventaja y que, de hecho, no existían razones para suponer dichos beneficios. Su falta de comprensión total en sus mecanismos de acción, su rol en diferentes intervenciones, la necesidad de equipamiento adicional, monitorización y su mayor costo resultaba en una práctica clínica irrealista (87).

Tras la publicación de dicho editorial, el debate sobre la seguridad de la OFA fue aclarándose con la aparición de nuevos estudios y revisiones sistemáticas que concluían que la OFA presentaba un perfil de seguridad no inferior a la anestesia basada en opiáceos. (96, 108) La polémica se centró especialmente en el uso de la dexmedetomidina intraoperatoria y en sus posibles efectos adversos graves. Sin embargo, estudios posteriores demostraron su seguridad (104, 121-123).

Más adelante analizaremos en detalle el estudio de Beloeil et al. (*H. Beloeil et al., 2021*) y la violación grave del protocolo que dio lugar a los eventos adversos mencionados (85).

En este contexto clínico, durante la planificación de nuestro estudio definimos con claridad las variables de seguridad hemodinámicas y respiratorias que íbamos a monitorizar para garantizar la seguridad. Por un lado, debían ser parámetros de monitorización sencilla, pero a la vez lo

suficientemente sensibles y específicos para detectar un posible evento adverso. Entre todas las variables recogidas, las relacionadas con la seguridad hemodinámica fueron la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Por otro lado, en el sistema respiratorio, se monitorizó la saturación de oxígeno en sangre. De igual forma, se establecieron de forma explícita los eventos denominados "eventos de retirada" – punto 4.4.3 – en los que la vida del paciente podía estar en peligro y que, por tanto, supondrían automáticamente la retirada del paciente del estudio, priorizando siempre la seguridad.

Comenzando con el análisis de los parámetros hemodinámicos, de manera global, no se observó ninguna diferencia en relación con las cifras de la tensión arterial entre ambos grupos. Sin embargo, al examinar la tendencia de dichas cifras a lo largo del tiempo intraoperatorio – es decir, su variación a lo largo de la intervención- se apreciaron valores más elevados en el grupo OFA durante el inicio de este.

El análisis de la evolución hemodinámica evidenció que el grupo OA presentó una mayor incidencia de hipotensión durante los primeros 60 minutos de la intervención, coincidiendo con la instauración de la anestesia-analgesia multimodal en el grupo OFA. Una vez instaurado el bloqueo simpático, se observó una tendencia hacia la hipotensión más acusada en el grupo OFA respecto al grupo OA durante el resto del acto quirúrgico.

Este comportamiento se refleja en la figura 7, donde inicialmente se observa una TAM mayor en el grupo OFA, con inversión de la tendencia a partir del minuto 60. Al analizar la TAS se constató el mismo patrón observado en la TAM, aunque de forma más marcada y prolongada en el tiempo, como se muestra en la figura n.º 8. Estos resultados, aunque significativos estadísticamente, no tuvieron repercusión clínica alguna.

Como previamente definimos, el otro parámetro analizado entre las variables hemodinámicas fue la frecuencia cardíaca. A los 15 minutos, se registró una frecuencia cardíaca significativamente mayor en el grupo OFA en comparación con el grupo OA. Este hallazgo, junto con el incremento de la tensión arterial en los primeros 60 minutos de la intervención, ha sido interpretado como una falta de instauración total del bloqueo simpático. Debemos tener en cuenta que la instauración completa de dicho bloqueo requiere aproximadamente 40-60 minutos. De igual manera, la acción parasimpaticomimética del remifentanilo y su rápida cinética favoreció la tendencia bradicádica de los pacientes del grupo OA prácticamente desde los primeros minutos tras la inducción. Estos resultados son concordantes con los descritos por Tochie et al. (*J.N Tochie et al., 2022*) y Ahmed et al. (*SA Ahmed et al*., 2022) (118, 119). Del mismo modo que ocurre con las cifras tensionales, no tuvo ninguna repercusión clínica. No se

observaron diferencias en el uso de fármacos de carácter hemodinámico- por ejemplo, noradrenalina, atropina, betabloqueantes entre otros- ni en el número de eventos de retirada.

Una vez constatadas estas diferencias hemodinámicas significativas – TA y FC – en varios periodos del intraoperatorio, se realizó un análisis de regresión lineal con el objetivo de evaluar el impacto de la OFA sobre cada una de ellas (FC, TAM y TAS). Se obtuvieron los siguientes coeficientes β para cada una de las variables dependientes: FC= -0.030 (p= 0.001); TAM= -0.068 (p=0.004) y TAS= -0.062 (p= 0.001). Estos resultados, recogidos en la tabla 10, reflejan la magnitud de cambio de cada parámetro hemodinámico a lo largo del tiempo quirúrgico, es decir, la variación que se produce en cada variable por unidad de tiempo registrada. En conjunto, se constata el efecto de la OFA sobre las variables hemodinámicas, con una reducción progresiva de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial a medida que se instaura el bloqueo simpático.

Por tanto, a pesar de considerarse la OFA como un régimen anestésico con tendencia a inducir hipotensión y bradicardia, en nuestro estudio no se identificaron diferencias significativas en dichas variables ni un incremento en el consumo de fármacos vasopresores durante el periodo intraoperatorio. De hecho, los pacientes del grupo OFA presentaron un mayor número de episodios de hipertensión durante la primera hora, lo cual puede atribuirse a la menor velocidad de instauración del bloqueo simpático. Nuestros resultados van en consonancia con los publicados por Salomé et al. (*A. Salomé et al., 2021*) en su metaanálisis sobre el balance beneficio-riesgo de la OFA (120). En esta revisión, entre los pacientes que requirieron vasopresores no se observaron diferencias entre ambos grupos, aunque reconoce que para los eventos adversos “severos”, a los que nosotros definimos como “eventos de retirada” entre las variables del estudio, la calidad de la evidencia fue baja-moderada.

La controversia asociada a la seguridad de la OFA queda reflejada desde que Beloeil et al. (*H. Beloeil et al. 2021*) anuncia la suspensión de su estudio multicéntrico y el posterior editorial del Anesthesiology poniendo en entredicho la seguridad de la OFA y más concretamente del uso de la dexmedetomidina intraoperatoria (85,86). Una de las primeras medidas que tomamos a la hora de definir nuestro estudio fue no administrar dosis bolo de dexmedetomidina al inicio de la intervención –a pesar de que posteriormente se ha constatado su seguridad– y comenzar directamente con su infusión continua tras la instauración del neumoperitoneo, dado que en ese momento el riesgo de hipotensión y/o bradicardia es mayor. Cabe recordar que la dexmedetomidina es un alfa 2 adrenérgico central que puede potenciar dichos efectos. De hecho, al analizar las causas de suspensión del estudio de Beloeil (*H. Beloeil et al., 2021*) por

varios episodios de bradicardia extrema intraoperatoria, éstos se relacionaron con la sobredosificación del fármaco (85).

En dicho trabajo, las dosis administradas consistieron en un bolo de inducción de 0,4-1,4 µg/kg seguido de una perfusión de mantenimiento de 0,4-1,4 µg/kg/h. La suspensión de dicho estudio por incidentes graves motivó críticas centradas en las elevadas dosis de dexmedetomidina empleadas, lo que supuso una violación grave del protocolo (85).

En nuestro estudio la dosis de infusión continua de dexmedetomidina fue a razón de 0,3-0,6 µg/kg/min. En contraste, otros trabajos que han empleado dexmedetomidina refieren dosis de carga variables entre 0,5-1 µg/Kg/min, seguidas de una PC de 0,25-1 µg/Kg/min, sin reportar complicaciones intraoperatorias mayores (108, 121-123). La revisión sistemática realizada por Da Silveria et al. (*C. Da Silveira et al., 2024*) respalda la seguridad del uso intraoperatorio de la dexmedetomidina, sin evidenciar un mayor riesgo de parada cardíaca y/o bradicardia extrema en la cirugía abdominal mínimamente invasiva (104, 105,120). De forma similar, estudios más recientes que han evaluado la dexmedetomidina en intervenciones habituales sugieren que su utilización intraoperatoria es segura. (64,65)

Continuando con la evaluación de la seguridad de los pacientes a su llegada y durante su estancia en la unidad de reanimación, se observó que los pacientes del grupo OFA presentaban frecuencias cardiacas inferiores a las del grupo OA, es decir, bradicardia con significación estadística, pero sin relevancia clínica, ya que no se observaron diferencias en la administración de fármacos anticolinérgicos (atropina) entre ambos grupos de estudio.

De manera similar a lo observado en el periodo intraoperatorio, el análisis de las tendencias hemodinámicas en el periodo de reanimación mostró que los pacientes del grupo OFA en el momento del ingreso presentaban una TAM y una TAS significativamente menores. En cuanto a la bradicardia, la tendencia fue consistente: mayor incidencia al ingreso ($p < 0,001$) en los pacientes OFA durante las dos primeras horas, para posteriormente igualarse con el grupo OA al alta de la unidad de reanimación. Ninguno de estos datos tuvo relevancia clínica, pero si deja en evidencia que los pacientes del grupo OFA a su ingreso en la unidad de reanimación presentaban un bloqueo simpático farmacológico significativo como era esperable.

Nuestros resultados se encuentran en consonancia con los obtenidos por Mulier et al (*J. Mulier et al., 2018*) Hakim (*kYK. Hakim et al., 2019*) y Touchie et al. (*J.N Tochie et al., 2022)*, quienes describieron la misma tendencia hacia la recuperación durante la estancia en la unidad de recuperación postanéstesica (78, 111, 118).

Los resultados obtenidos respaldan de forma amplia la seguridad cardiovascular de la OFA en la población. No debemos olvidar que existen algunas circunstancias en las que la OFA debe ser evitable – como recogimos en los criterios de exclusión- en aquellos pacientes con trastornos de la conducción cardiaca, usuarios crónicos de betabloqueantes y aquellos con frecuencias cardíacas bajas (<45 lpm) debido a que la dexmedetomidina con efecto alfa 1 central tiende a la bradicardia (67,68).

Como se ha mencionado previamente, el otro parámetro de seguridad analizado fue la saturación de oxígeno mediante la pulsioximetría, tanto durante el intraoperatorio -como un indicador de ventilación adecuada- como en la unidad de reanimación, donde se consideró una complicación respiratoria la presencia de una SatO2 < 92% pese a la administración de oxígeno mediante gafas nasales a 2 litros por minuto.

En la unidad de reanimación, el 8% del global de los pacientes requirió un soporte ventilatorio mayor – mediante mascarilla facial con oxígeno a un flujo superior para mantener una SatO2 > 92% – con una mayor incidencia en el grupo OFA (7 pacientes frente a 1 paciente en el grupo OA), aunque sin alcanzar significación estadística. La duración media de este soporte ventilatorio fue de 30 minutos.

A su llegada a la unidad de reanimación, los pacientes del grupo OFA presentaron mayor somnolencia, lo que podría explicar parcialmente estos resultados. No debe interpretarse como una depresión respiratoria, ya que ninguno de los fármacos empleados en la OFA actúa deprimiendo directamente el centro respiratorio. No hemos encontrado ningún estudio que evalúe específicamente esta observación.

Al igual que lo observado en las variables hemodinámicas, no se evidenció repercusión clínica relevante, como necesidad de ventilación mecánica o el retraso del alta de la unidad de reanimación.

En los pacientes obesos mórbidos, la incidencia de hipoxemia es elevada tanto por la sensibilidad a los opioides como por el componente restrictivo pulmonar derivado del sobrepeso. En el estudio de Mulier et al. (*J. Mulier et al. 2016*) sobre la OFA en cirugía bariátrica, la incidencia de hipoxemia fue significativamente inferior en el grupo OFA (74). Touchie et al *(J.N Tochie et al., 2022*), en un pequeño ensayo sobre cirugía ginecológica de bajo riesgo, concluyó que las pacientes OFA requerían menos oxígeno en el postoperatorio (118). Por su parte, Salomé et al. (*A. Salomé et al., 2021*), en su revisión sobre los beneficios de la OFA, no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en relación con la hipoxemia

postoperatoria (120). Otros estudios sobre la OFA realizados en cirugía bariátrica tampoco han confirmado este beneficio (124).

La bibliografía consultada describe que la incidencia de hipoxemia postoperatoria en cirugía no cardíaca es aproximadamente del 21% (125). Tasas tan elevadas pueden corresponder a estudios menos recientes, ya que la introducción de nuevos anestésicos de acción más corta, la posibilidad de revertir la relajación neuromuscular y una monitorización más estrecha del paciente contribuyen a reducir esta complicación. Nuestros resultados —con una incidencia del 8%— se sitúan muy por debajo de tasas tan elevadas y, en ningún caso, la hipoxemia supuso un retraso en el alta de la unidad de reanimación.

La utilización del cloruro mórfico en el grupo OA como medicación de rescate tras la administración de remifentanilo -un opioide de acción ultracorta- al finalizar la intervención quirúrgica podría, en teoría, constituir un factor de riesgo de sufrir hipoxemia. No debemos olvidar que, a diferencia de los fármacos empleados en la OFA, los opioides deprimen directamente el centro respiratorio. No obstante, como ya se ha mencionado, no se observaron diferencias entre ambos grupos.

Un aspecto relevante una vez concluido el análisis de las medidas de seguridad y antes de empezar con las medidas de confort de los pacientes es el análisis de los tiempos de extubación. Debemos tener en cuenta el elevado coste de las intervenciones que viene determinado, en parte, por la duración de estas. El precio de cada hora de quirófano, la posible necesidad de compensar económicamente al equipo quirúrgico (prolongaciones), así como la ocasional suspensión de otras intervenciones, determinan el impacto económico y social que conllevan. Por este motivo, en nuestro estudio se analizaron los tiempos quirúrgicos y no se encontraron diferencias entre los grupos en los tiempos requeridos para la extubación y posterior salida del quirófano. Dichos resultados fueron similares a los descritos en la bibliografía consultada, con un tiempo medio inferior a los 10 minutos para la extubación una vez concluida la cirugía (81, 105, 108). Estos datos corroboran que la OFA es una técnica anestésica ágil que no retrasa los tiempos quirúrgicos en comparación a la anestesia tradicional.

Centrándonos en otro punto clave de nuestro estudio, analizamos las denominadas medidas de confort. Estas medidas recogen parámetros como la sensación de frío, los escalofríos, las NVPO, la retirada de SNG o la sonda urinaria, entre otros.

A la llegada a la unidad de reanimación, a los pacientes se les preguntó por sensación de frío y/o temblores. La tasa de escalofríos tras una anestesia general o regional puede llegar a ser

del 15% (127). Nuestro ECA presenta valores claramente inferiores sin diferencias entre ambos grupos. El 5 % de los pacientes referían sensación de frío, sin observarse diferencias entre los grupos. Estos resultados coinciden con los descritos en otros estudios (81, 78, 126)

En el ámbito del confort, las NVPO destacan como el factor con mayor impacto negativo. No debemos olvidar que las náuseas y vómitos pueden producir aspiración, retrasar la cicatrización, favorecer la aparición de hematomas en la zona de la herida quirúrgica, provocar sangrado, generar desequilibrios electrolíticos debido a la deshidratación y retrasar la recuperación, retrasar el inicio de la ingesta y demorar la deambulación. Así, junto al dolor postoperatorio constituyen una de las principales causas de disconfort en el paciente (128). Su presencia incrementa el uso de recursos, reduce la satisfacción del paciente y con frecuencia retrasa el alta hospitalaria (129). En un estudio cualitativo en la que se preguntaba a los pacientes por cuáles eran sus mayores preocupaciones de cara al postoperatorio, las NVPO fueron mencionadas incluso por encima del dolor incisional (130).

Las NVPO habitualmente complican la recuperación postquirúrgica. Antes de 1960, cuando se usaban los antiguos anestésicos halogenados como el éter, la incidencia de vómito era superior al 60%. La mejora en las técnicas anestésicas con la incorporación de la nueva generación de antieméticos y anestésicos de acción más corta ha reducido la incidencia global de las NVPO en torno al 30%. Sin embargo, existen pacientes con riesgo tan elevado como del 70% (131).

Hemos observado que los pacientes del grupo OFA presentaron una incidencia estadísticamente significativa menor de NVPO a las 24 horas postoperatorias. Si consideramos todo el periodo de recogida de datos se mantuvo dicha tendencia, aunque sin alcanzar diferencia estadística.

Al examinar la evolución cronológica de las NVPO a lo largo del postoperatorio, observamos que, al ingreso en la unidad de reanimación, el 24,4% del total de los pacientes presentó NVPO, con una incidencia aproximadamente del doble en el grupo OA: 8 pacientes en el grupo OFA frente a 16 pacientes del grupo OA, sin diferencias con significación estadística. Entre los pacientes con NVPO, considerando las náuseas persistentes – definidas como más de dos episodios- la incidencia global fue del 9%. En el grupo OFA fue del 2,1% (1 paciente), frente al 15,6% del grupo OA (9 pacientes). A pesar de la diferencia evidente, el reducido tamaño muestral impidió alcanzar significación estadística.

En cuanto al empleo de medicación de rescate antiemético (ondansetrón) y/o la necesidad de SNG, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, aunque las necesidades de rescate fueron superiores en el grupo OA (12 pacientes respecto a los 6 pacientes del grupo

OA). Al igual que en la presencia de NVPO, el tamaño muestral pudo condicionar la ausencia de diferencias significativas.

Una vez dados de alta de la unidad de reanimación – habitualmente entre las 4-6 horas tras la intervención–, los pacientes ingresaban en la planta de hospitalización. La incidencia global de NVPO fue del 25,5%. Entre los pacientes del grupo OA, la incidencia alcanzó el 33%, frente al 17% en el grupo OFA (17 y 8 pacientes respectivamente). Al analizar exclusivamente los episodios de náuseas, la incidencia en el grupo OA fue del 27%, mientras que el grupo OFA fue del 17%. En cuanto a los episodios de vómito, se presentaron en el 8% del total de los pacientes, sin diferencias entre los grupos. Sólo el 4% de los pacientes requirió medicación antiemética.

La incidencia de las NVPO en planta puede relacionarse con varios factores: el traslado de reanimación a la planta de hospitalización, el inicio de la tolerancia a líquidos – que en muchos casos puede desencadenar náuseas y/o vómitos– y, en algunos pacientes, el intento de incorporación al sillón. Por otro lado, la necesidad de medicación antiemética se asoció principalmente a los pacientes que presentaron vómitos. En nuestro estudio, las náuseas fueron más prevalentes que los vómitos, y estos últimos requirieron rescate farmacológico.

A las 24 horas, la incidencia de las NVPO en el grupo OA fue del 15% (8 pacientes, p=0.0046), respecto a ningún paciente del grupo OFA, con una distribución equitativa entre las náuseas y vómitos. A las 48 horas, 6 pacientes refirieron NVPO, 2 pacientes del grupo OFA frente a 4 del grupo OA.

Nuestros resultados fueron similares a los publicados por Ao et al. (*Y. Ao et al,. 2025*) (113) en una revisión sistemática que analizó la incidencia de NVPO en pacientes sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica bajo OFA frente a OA. De forma concordante, Ziemann-Gimmel et al (*P. Ziemann-Gimmel et al., 2014*) concluyó que la OFA se asocia con una reducción significativa de NVPO (132). En revisiones posteriores, la reducción de la incidencia de NVPO se ha mostrado significativa entre los pacientes OFA (105, 133,134).

Es importante comprender que la reducción de la incidencia de NVPO observada con la OFA no se debe únicamente a la eliminación del principal desencadenante farmacológico —los opioides—, sino a un conjunto de mecanismos que actúan a distintos niveles. En primer lugar, al evitar el uso de opioides se elimina su efecto directo sobre la zona gatillo quimiorreceptora, así como la estimulación vagal y la alteración de la motilidad gastrointestinal, factores bien establecidos en la fisiopatología de las NVPO. La ausencia de estos estímulos nauseógenos contribuye de manera significativa a la disminución del riesgo de náuseas y vómitos en el

postoperatorio. Al retirar los opioides desaparece el estímulo directo sobre lo receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos implicados en el vómito, lo que se traduce en una reducción significativa de las NVPO. (135,136) Adicionalmente, la OFA se sustenta en una estrategia de analgesia multimodal —que incluye ketamina a baja dosis, dexmedetomidina, lidocaína, magnesio y bloqueos regionales— capaz de reducir la sensibilización central y el dolor postoperatorio. Esta combinación permite que el paciente requiera menos dosis, o incluso ningún rescate opioide en el postoperatorio inmediato, un periodo especialmente crítico para la aparición de NVPO. En consecuencia, menor necesidad de rescates se traduce en una menor carga total de opioides y, por tanto, en una reducción adicional del riesgo de NVPO (137).

Asimismo, los opioides se asocian al retraso del vaciamiento gástrico—íleo—y aumento de la presión intragástrica, factores que favorecen náuseas y vómitos. La OFA, al prescindir de ellos, puede preservar en mayor medida la motilidad gastrointestinal y se asocia con una menor incidencia de íleo y una tolerancia más precoz de la vía oral, aspecto que se correlaciona con una reducción de NVPO en el marco de los protocolos ERAS (92).

Por último, dosis altas o infusiones prolongadas de opioides (especialmente remifentanilo) pueden inducir hiperalgesia, lo que incrementa la necesidad de analgesia adicional en el postoperatorio. La OFA evita este círculo vicioso: menos opioides implican menor hiperalgesia, lo que reduce la necesidad de analgesia suplementaria, y por tanto, disminuye aún más el riesgo de NVPO (138).

En lo referente a la retirada precoz de la sonda urinaria. Además de ser una medida de confort para el paciente facilitando el descanso y movilidad, reduce la incidencia de infección urinaria constituyendo una de las medidas orientadas a la recuperación temprana de los pacientes. El mismo día de la intervención quirúrgica, al 53,1% del total de los pacientes se les retiró la sonda. A las 24 horas postoperatorias, al 80,6% de los pacientes se les había retirado la sonda urinaria, y para las 48 horas al 91,8%. Cabe reseñar que, en los pacientes intervenidos de cirugía rectal, debido al alto riesgo de retención urinaria, el protocolo establecido es mantener la sonda urinaria hasta las 48 horas. Una de las complicaciones que puede surgir con el uso de los opioides es la aparición de retención urinaria. En nuestro estudio no hemos observado diferencias entre los grupos de estudio en la cronología de la retirada de la sonda urinaria ni en la tasa de reintroducción de la sonda urinaria debido a globo vesical tras la retirada de la sonda urinaria.

Como hemos comentado a lo largo de este trabajo y en el marco de la recuperación intensificada de los pacientes, uno de los objetivos fundamentales de la vía RICA es favorecer la tolerancia oral precoz para la recuperación del paciente. Los resultados que hemos obtenido, un 84,6% de los pacientes se inició tolerancia a agua/ infusiones por vía oral en las primeras horas tras la intervención extendiéndose al 99% de los pacientes transcurridas 24 horas.

Durante el primer día del postoperatorio, entre los pacientes que toleraban líquidos, el 77,6% de los pacientes logró mantener la tolerancia oral, de los cuales el 64,2% toleró agua, infusiones, zumos y caldos. Posteriormente, dicha dieta pudo progresar a purés durante el segundo o el tercer día del postoperatorio. Si analizamos cronológicamente la evolución de la tolerancia a los diferentes tipos de dieta en los distintos grupos del estudio, podemos afirmar que el 74,4% de los pacientes del grupo OFA toleró dieta líquida durante el primer día del postoperatorio frente al 57,9% del grupo OA, sin que esta diferencia presentase estadísticamente significación. Además, un 25,5% de los pacientes del grupo OA tuvieron que mantenerse a dieta absoluta frente al 19% del grupo OFA. Según avanzó el postoperatorio, a partir del segundo día, la tolerancia dietética alcanzó el 98% de los pacientes con una distribución homogénea entre ambos grupos de estudio.

Esta mejor tolerancia oral precoz junto a la menor incidencia de NVPO permitieron que a los pacientes del grupo OFA se les pudiera retirar la fluidoterapia de forma significativamente más precoz ($p< 0.005$) comparados con el grupo OA. La no necesidad de fluidoterapia supone un gran impacto en la calidad asistencial percibida por el paciente, facilitando su deambulación, higiene personal y la calidad del sueño. Asimismo, tiene consecuencias probadas en las posibilidades de desarrollo de flebitis.

A pesar de la exhaustiva búsqueda bibliográfica, no hemos encontrado ningún otro trabajo en el que se recoja dicho hallazgo.

Continuando con las medidas de recuperación precoz recogidas dentro de la vía RICA, se encuentran la incorporación al sillón y la deambulación precoz. El mismo día de la intervención un 15,3% de los pacientes se incorporó al sillón sin diferencias entre los grupos. A medida que el postoperatorio avanzaba, durante el primer día del postoperatorio el 96,9% de los pacientes se incorporó al sillón, llegando al 100% de los pacientes el segundo día. Respecto a la deambulación, el 80,6% de los pacientes lo realizó durante el primer día, llegando al 98% el segundo día sin observarse diferencias entre los grupos. La posibilidad de la realización de la cirugía por vía laparoscópica facilitó la incorporación y deambulación precoz de los pacientes debido a que la incisión es mínima. Según Vlug et al. (*MS Vlug et al., 2011*) el estudio LAFA en

el que evaluaba la cirugía laparoscópica de colon en combinación con un modelo fast track multimodal concluyó que el factor más importante en ahorro de estancia hospitalaria fue el hecho de realizar la cirugía vía laparoscópica (139).

En la última edición de la guía ERAS de cirugía colorrectal, año 2025, diferencia entre movilización inmediata (primeras 24 horas) y las transcurridas 24 horas. Por un lado, la recomendación de movilización inmediata – el mismo día de la intervención quirúrgica a las pocas horas del postoperaotrio presenta un grado de evidencia bajo. Por otro lado, la movilización a partir del primer día reduce la estancia media, mejora la capacidad funcional y reduce las complicaciones con un grado de evidencia mayor. Podemos observar en nuestro estudio que prácticamente la mayoría de los pacientes se movilizó durante el primer día sin diferencias entre los grupos (140)

Otro aspecto importante que retrasa la recuperación de los pacientes es el síndrome confusional agudo postoperatorio (SCAPO). Uno de los factores más importantes para su aparición es la edad de los pacientes, siendo más prevalente entre la población anciana. Debemos tener en cuenta que la población cada vez está más envejecida y la aparición del SCAPO en el paciente anciano constituye una complicación grave que se asocia a mayor mortalidad, incremento del riesgo de complicaciones médicas durante el ingreso y deterioro funcional. Su prevalencia, según las series, oscila entre el 10-30% en función del riesgo anestésico (141). Entre los factores de riesgo destacan la anestesia general junto con el propio ingreso hospitalario y las comorbilidades asociadas.

En nuestro estudio se valoró la incidencia del SCAPO durante el ingreso: el primer día del postoperatorio un total de 3 pacientes fueron diagnosticados de síndrome confusional, 2 pacientes del grupo OFA frente a un paciente del grupo OA y un paciente por grupo requirió psicofármacos (haloperidol) para su contención.

La incidencia detectada resultó ser inferior a la documentada en la literatura científica. Estos resultados pueden ser interpretados como una excelencia en los cuidados administrados en el contexto de recuperación intensificada postoperatoria o por otro lado como la ausencia de una correcta detección de los pacientes que han podido presentar un delirium.

Finalmente, en un intento de medir las causas que potencialmente pueden prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes, se registraron las complicaciones más frecuentes que impactan en su recuperación – entre ellas el íleo- por ser de las más prevalentes. A las 48 horas postoperatorias un 11,2% del total de los pacientes y un 10,2% a las 72 horas presentó en la historia clínica la etiqueta de íleo sin existir diferencias entre los grupos.

El 18 % de los pacientes fueron etiquetados con alguna complicación médico-quirúrgica que potencialmente podría retrasar su alta. Entre ellas se registraron 3 episodios de rectorragia que fueron tratados endoscópicamente, 10 pacientes con diagnóstico de fiebre en contexto de complicación postquirúrgica y un paciente con debut de una arritmia que requirió tratamiento médico durante el ingreso. No se observaron diferencias entre los grupos en ninguna de estas variables. Como hemos expuesto previamente, incidencias tan bajas no permiten observar diferencias entre los grupos como para obtener conclusiones. Así y todo, en la bibliografía consultada no se observan diferencias en la estancia media entre los grupos.

Una de las hipótesis secundarias postulaba de nuestro estudio que la reducción del consumo de opioides podría reducir el número de complicaciones asociadas a los mismos y por ende, acelerar la recuperación del paciente y su alta hospitalaria.

En lo referente a la estancia media en la unidad de reanimación, no hemos observado diferencias entre los grupos. Por protocolo, todos los pacientes debían permanecer como mínimo 4 horas en la unidad de reanimación. Por tanto, la estancia en la unidad de recuperación no lo consideramos un contexto adecuado para su valoración. Más interesante sería realizar dicho estudio en la cirugía mayor ambulatoria donde el alta precoz se considera un parámetro de calidad.

La estancia media hospitalaria fue de 4,67 días, sin diferencias significativas para ambos grupos. El grupo OFA presentó una media ligeramente inferior, (4,45 días) respecto al grupo OA (4,88 días). Estos resultados, aunque no mostraron diferencias entre los grupos de forma global, reflejan una estancia media claramente inferior a los resultados recogidos en la literatura, donde una intervención de colon laparoscópico presenta una estancia media de 7,5 días (142). Al igual que otros resultados obtenidos a lo largo del estudio, los pacientes OFA presentan mejores resultados, aunque sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Una estancia tan corta (justificada por el elevado cumplimiento de los protocolos RICA) junto con un ajustado tamaño muestral dificultan la obtención de resultados más concluyentes.

Más allá del momento del alta, nos resultó interesante conocer el estado de nuestros pacientes a estudio en sus domicilios. Así, una vez convalecientes, en su entorno natural, medimos la incidencia, la intensidad del dolor y la medicación analgésica oral requerida. Con esta finalidad, a los 15 días del alta, se realizó una encuesta telefónica basada en un total de 3 preguntas donde se les consultaba sobre la intensidad de dolor padecido desde el alta hospitalaria hasta el momento de la llamada según la escala ENV junto al consumo de analgésicos requeridos en el domicilio.

El 41% de los pacientes refirió no haber presentado dolor en el domicilio. De los pacientes con dolor sólo el 8%de los pacientes lo clasificó como severo (ENV > 5) sin diferencias entre los grupos. Respecto a la duración del dolor, el 28% refirió dolor en las primeras 24 horas tras el alta, y otro 24% hasta el quinto día en domicilio. Solo un 2% reportó dolor persistente, incluso de noche. Aunque no existieron diferencias entre los grupos y la incidencia global fue baja, se observó que todos los casos de dolor persistentes y severos ocurrieron en los pacientes del grupo OA (2 pacientes)

En una revisión sistemática que evaluó el dolor a las 2 semanas tras la cirugía, concluyó que hasta el 40% de los pacientes puede presentar dolor cuando se consideran todas las intervenciones que requieren ingreso hospitalario. Más específicamente, hasta el 8% de los pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica refiere dolor a los 15 días (143). Observamos que en nuestro estudio la incidencia de dolor tras el alta ha sido del 58% aunque sólo el 8% ha presentado dolor severo (ENV > 5). Por tanto, podemos afirmar que cuando ha existido dolor éste ha sido mayoritariamente leve. Respecto a la cirugía colorrectal laparoscópica, en un estudio retrospectivo que analizó la prevalencia del dolor crónico postquirúrgico (definido como aquel dolor que persiste más allá de las 12 semanas tras la intervención quirúrgica) éste presentó una prevalencia del 17% con un ENV > 4 (144), resultados claramente superiores a los de nuestro estudio

En relación con el consumo de analgésicos, un 20% de los pacientes tomó 1 analgésico/día, otro 20% consumió 2 analgésicos/día y el 13% llegó a requerir 3 analgésicos/día, mientras referían dolor, sin existir diferencias entre los grupos.

Al igual que hemos recogido en todas las variables analizadas, aunque no se han observado diferencias entre los grupos, se observa que en el grupo OFA la tendencia es menor.

En conjunto, aunque la heterogeneidad metodológica limita la posibilidad de establecer conclusiones irrefutables, la evidencia disponible —incluyendo los resultados de este estudio— sugiere que la OFA ofrece beneficios clínicos potenciales, especialmente en la reducción de NVPO, sin comprometer la seguridad perioperatoria de los pacientes. Asimismo, sin llegar a presentar una diferencia estadísticamente significativa, la intensidad de dolor referida fue menor en el grupo OFA con menores consumos de opioides.

No obstante, se requieren ensayos multicéntricos con protocolos homogéneos y definiciones estandarizadas para determinar con mayor precisión el impacto de la OFA sobre el consumo de opiáceos postoperatorio, la calidad de la analgésica y las complicaciones postoperatorias más habituales.

A lo largo de esta discusión hemos analizado en detalle cada uno de los parámetros que hemos recogido en nuestro estudio y lo hemos comparado entre grupos. Además, hemos contrastado nuestros resultados con la literatura más reciente. Probablemente fuimos ambiciosos al plantear nuestros objetivos, intentando demostrar la superioridad de la OFA mediante un trabajo modesto. Quizá valorar la OFA desde una perspectiva de no inferioridad respecto a la práctica tradicional nos habría permitido obtener resultados más sólidos; sin embargo, lo más importante no debe ser, exclusivamente, alcanzar significación estadística.

En este sentido, no debemos olvidar que la medicina es un arte; debemos buscar y aplicar la mejor evidencia conocida, pero eso no implica que estemos ante las verdades absolutas. A diferencia de las matemáticas, donde la hipótesis de Riemann aún no ha sido demostrada para encontrar la fórmula simple que genere todos los números primos hasta el infinito sin error, en la medicina nos conformamos con aproximarnos un poco más a la verdad. Cada estudio, mediante el método científico, nos acerca un paso más. Es cierto que no hemos podido confirmar nuestra hipótesis nula, pero como hemos señalado en párrafos previos, no debemos quedarnos ahí.

Desde un punto de vista clínico, la OFA ha mostrado mejor control del dolor desde la estancia en la unidad de reanimación hasta el alta hospitalaria, con menores necesidades analgésicas de rescate y puntuaciones más bajas en la valoración del dolor por el paciente. Esta reducción, no estadísticamente significativa, pero sí clínicamente relevante, ha demostrado que el grupo OFA presentó un menor número de efectos secundarios frecuentemente asociados a los opioides, como las NVPO. Asimismo, la alimentación y la retirada de fluidoterapia se pudieron realizar de forma más precoz.

Como hemos ido relatando durante este trabajo de tesis han surgido nuevas preguntas que esperamos generen la base para nuevos proyectos de investigación encaminados a mejorar nuestro conocimiento y nuestra práctica clínica.

CAPÍTULO 13

Limitaciones del estudio

13.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este ensayo clínico se llevó a cabo exclusivamente en el Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, con una muestra de 120 pacientes, lo que lo convierte en un estudio unicéntrico. Esta característica puede limitar la generalización de los resultados a otros centros con diferentes características organizativas, poblacionales o prácticas anestésicas.

Quizá nuestro planteamiento ha sido demasiado ambicioso ya que un estudio de no inferioridad hubiese sido más conveniente observando nuestra potencia estadística. No hemos observado grandes diferencias significativas, pero en prácticamente todos los parámetros analizados la OFA ha presentado mejores resultados que podrían inferirse a un punto de vista clínico.

Los protocolos de anestesia libre de opiáceos (OFA) constituyen un conjunto heterogéneo de combinaciones y concentraciones farmacológicas. En este estudio se evaluó un protocolo específico aplicado a cirugía colorrectal laparoscópica, por lo que la evidencia obtenida no debería ser extrapolada directamente a otras intervenciones laparoscópicas ni a cirugía abierta. Además, este estudio recoge diferentes tipos de resecciones colónicas y rectales pueden existir diferencias sustanciales que no hemos analizado al tratarse de una población demasiado limitada.

Debe recordarse que no existe una definición universalmente aceptada de OFA más allá de la ausencia de opiáceos en el periodo intraoperatorio, lo que dificulta la comparación entre estudios y protocolos. La OFA puede estar compuesta por un número variable de fármacos según los protocolos anestésicos administrados. Este hecho dificulta obtener una evidencia de calidad ya que en las revisiones sistemáticas analizadas encontramos gran heterogeneidad entre los estudios, muchos de ellos clasificados como de baja calidad, lo que dificulta la obtención de diferencias significativas.

El objetivo principal de nuestro estudio se centró en la reducción del consumo de opiáceos, evaluado mediante la escala ENV, una herramienta validada para estudios de dolor, aunque dependiente de la percepción subjetiva del paciente. Esta subjetividad podría haber influido en la variabilidad de los resultados.

A la hora de evaluar el confort postoperaorio más allá de cuantificar exclusivamente el dolor podríamos haber valorado la esfera psicosomática. Para ello, otras escalas —como la QoR-40— habrían sido de gran utilidad para evaluar la recuperación postoperatoria desde la perspectiva del paciente, considerándose actualmente como un estándar en los estudios de anestesia y cirugía. Esta escala busca medir la recuperación global después de una intervención quirúrgica, integrando aspectos físicos, emocionales, psicológicos y funcionales. A diferencia de escalas centradas sólo en parámetros fisiológicos, la QoR-40 se enfoca en la experiencia subjetiva del paciente. Entre sus limitaciones está una escala larga que debe iniciarse desde el preoperatorio para obtener una puntuación basal, no sustituye a otras escalas que deben pasarse a los pacientes como el Aldrete para ser dado de alta la URPA, requiere la colaboración del paciente, y este debe estar consciente y orientado en todo momento (145).

En relación con la nocicepción intraoperatoria, actualmente existen distintos monitores diseñados para su medición, aunque su validez se restringe a situaciones muy concretas. Además, pacientes con arritmias o bajo tratamiento vasopresor que induce taquicardia pueden invalidar estas mediciones. Dado que las variables hemodinámicas no reflejan de manera precisa la nocicepción, resulta necesario incorporar herramientas más específicas en futuros estudios. Cabe señalar que, durante el desarrollo de este ensayo, el servicio de anestesiología comenzó a utilizar sus primeros monitores de nocicepción, lo que abre la posibilidad de incluir esta variable en investigaciones posteriores.

Respecto al manejo del dolor postoperatorio, la utilización de sistemas de analgesia controlada por el paciente (PCA) podría haber reducido sesgos, al evitar la dependencia de la solicitud activa de rescates analgésicos. No obstante, su implementación requiere un entrenamiento previo de los pacientes, lo que no siempre es factible.

La disminución de las NVPO ($p< 0.005$) ha sido uno de los objetivos de nuestro estudio. Entre los datos demográficos habría sido interesante haber recogido los antecedentes de NVPO previos, el sexo, uso de opioides crónicos, entre otros, ya que son parámetros que pueden influir en su incidencia.

Durante la estancia hospitalaria se observó que los pacientes sometidos a OFA presentaron una progresión dietética más precoz en comparación con los pacientes con anestesia convencional. Sin embargo, junto a la tolerancia hídrica, únicamente se registró la progresión sin detallar hacía que otros tipos de dieta (líquida, semiblanda, blanda o normal). Considerando la relevancia de la recuperación nutricional en el postoperatorio, tal como señalan los protocolos ERAS futuros estudios deberían incluir un registro más detallado de la tolerancia dietética y de los aportes calóricos y nutricionales administrados. Los protocolos ERAS dan una gran importancia a (la nutrición precoz como adyuvante en la recuperación del paciente) facilitando la cicatrización y evitando el catabolismo inducido por el estrés quirúrgico.

Finalmente, hubiese sido interesante haber evaluado el Delirium a través de la escala CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit). Dicha escala evalúa el inicio agudo o fluctuante del estado mental, déficit de atención, pensamiento desorganizado y el nivel de conciencia alterado. Sin embargo, esta escla no está exenta de limitaciones ya que requiere entrenamiento para evitar falsos positivos y no evalúa las causas del delirium, solo su presencia.

CAPÍTULO 14

Conclusiones

14.- CONCLUSIONES

1. La anestesia libre de opiáceos no reduce en un 50% el consumo postoperatorio de los mismos expresado en la hipótesis

2. La anestesia libre de opiáceos supone un ahorro de opiáceos

3. Los pacientes OFA han tenido una tendencia de intensidad de dolor (escala EVA) menosr que los pacientes OA.

4. Los pacientes OA que han presentado dolor severo han requerido mayores dosis de opiáceos que los pacientes OFA.

5. La OFA muestra un perfil de seguridad intraoperatoria similar al de la anestesia convencional basada en opiáceos con la misma incidencia de complicaciones hemodinámicas.

6. La OFA ha demostrado un menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios

7. La OFA no ha demostrado beneficios en la reducción de la incidencia de la hipoxemia postoperatoria inmediata respecto a la OA.

8. La utilización de regímenes libres de opiáceos no ha reducido la incidencia de íleo postoperatorio en la cirugía colorrectal laparoscópica en comparación con el uso de OA.

9. La reducción de las NVPO ha permitido que a los pacientes OFA iniciasen más precozmente la tolerancia oral y se les retirara la fluidoterapia de forma precoz respecto a los pacientes OA.

10. No se ha podido verificar una reducción en el número de días de estancia hospitalaria después de una cirugía colorrectal laparoscópica en pacientes que recibieron un régimen OFA en comparación con OA.

CAPÍTULO 15

Bibliografía

15.- BIBLIOGRAFÍA

1. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. Anesth Analg. 2018 Nov;127(5):1246-1258. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668. PMID: 30252709; PMCID: PMC6203428.

2. Barras P, McMasters J, Grathwohl K, Blackbourne LH. Total intravenous anesthesia on the battlefield. US Army Med Dep J. 2009 Jan-Mar:68-72. PMID: 20084758.

3. Epstein BS, Levy ML, Thein MH, Coakley CS. Evaluacion of fentanyl as an adjunct to thiopental nitrous oxide oxygen anesthesia for short surgical procedures. Survey of Anesthesiology 20(2): p. 142, April 1976.

4. Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. Anaesth Crit Care Pain Med. 2019 Apr;38(2):169-172. doi: 10.1016/j.accpm.2018.05.002. Epub 2018 Sep 13. PMID: 29775728..

5. Roberts M, Jagdish S. A History of Intravenous Anesthesia in War (1656-1988). J Anesth Hist. 2016 Jan;2(1):13-21. doi: 10.1016/j.janh.2015.10.007.

6. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993;77:1048e56.

7. Hendrickx JF, Eger EI II, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth Analg. 2008;107:494–506.

8. De Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid related side effects: postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. Best Pr Res Clin Anaesth 2017;31(4):499–504. http://dx.doi.org/ 10.1016/j.bpa.2017.07.002

9. Nagappa M, Weingarten TN, Montandon G, Sprung J, Chung F. Opioids, respiratory depression, and sleep-disordered breathing. Best Pr Res Clin Anaesth 2017;31(4):469–85. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2017.05.004.

10. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A, White LE. Pain. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A, White LE, eds. Neuroscience. 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.; 2012:209–228.

11. Mulier J. Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017;64:427–430.

12. Torta DM, Legrain V, Mouraux A, Valentini E. Attention to pain! A neurocognitive perspective on attentional modulation of pain in neuroimaging studies. Cortex 2017;89:120–34

13. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. Prog Neurobiol 2011;93(1):111–24.

14. Bukhari Q, Schroeter A, Cole DM, Rudin M. Resting state fMRI in mice reveals anesthesia-specific signatures of brain functional networks and their interactions. Front Neural Circuits 2017;11:5.

15. Cervero F. Visceral nociception: peripheral and central aspects of visceral nociceptive systems. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1985;308:325e37.

16. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. Trends Neurosci 2003;26:303e7.

17. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol. 2002;66:355–474.

18. Morrison SF, Reis DJ. Reticulospinal vasomotor neurons in the RVL mediate the somatosympathetic reflex. Am J Physiol 1989;256:R1084e97.

19. Abrahams VC, Hilton SM, Zbrozyna A. Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defence reaction. J Physiol (London) 1960;154:491e513.

20. Rabiner EA, Beaver J, Makwana A, et al. Pharmacological differentiation of opioid receptor antagonists by molecular and functional imaging of target occupancy and food reward-related brain activation in humans. Mol Psychiatry. 2011;16:826–835.

21. Fukuda K, ed. Opioids. 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2009.

22. Becerra L, Harter K, Gonzalez RG, Borsook D. Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naive healthy volunteers. Anesth Analg. 2006;103:208–216.

23. Mortazavi S, Thompson J, Baghdoyan HA, Lydic R. Fentanyl and morphine, but not remifentanil, inhibit acetylcholine release in pontine regions modulating arousal. *Anesthesiology*. 1999;90:1070–1077.

24. Griffioen KJ, Venkatesan P, Huang ZG, et al. Fentanyl inhibits GABAergic neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. Brain Res. 2004;1007:109–115.

25. McFadzean I, Lacey MG, Hill RG, et al. Kappa opioid receptor activation depresses excitatory synaptic input to rat locus coeruleus neurons in vitro. Neuroscience 1987;20:231e9.

26. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. J Pain 2002;3:159e80.

27. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, et al. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. J Pain Symptom Manag 2004;28:35e46.

28. DeSouza G, Lewis MC, TerRiet MF. Severe bradycardia after remifentanil. Anesthesiology 1997;87:1019e20.

29. Afshan G. Are we anesthesiologists aware about the incidence of muscle stiffness associated with remifentanil? Anesthesiol Pain Med 2012;1:218.

30. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, et al. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N2O in humans. Anesthesiology 1988;68:157e63.

31. Lee M, Silverman SM, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician 2011; 14:145e61.

32. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2000;93:409e17.

33. Hina N, Fletcher D, Poindessous-Jazat F, et al. Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery: an observational case-control study. Eur J Anaesthesiol 2015 Apr;32:255e61.

34. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality. Anesthesiology 2016;124(2):483e8.

35. Vadivelu N, Mitra S, Kaye AD, et al. Perioperative analgesia and challenges in the drug-addicted and drug-dependent patient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2014

36. Cron D, Englesbe M, Bolton C, et al. Preoperative opioid use is independently associated with increased costs and worst outcomes after major abdominal surgery. Ann Surg 2017;265:695e701.

37. Overdyk FJ, Dowling O, Marino J, et al. Association of opioids and sedatives with increased risk of in-hospital cardiopulmonary arrest from an administrative database. PLoS One 2016;11:e0150214.

38. Rozet I, Nishio I, Robbertze R, et al. Prolonged opioid use after knee arthroscopy in military veterans. Anesth Analg 2014;119:454e9.

39. Chung KS, Sinatra RS, Halevy JD, et al. A comparison of fentanyl, esmolol, and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. Can J Anaesth 1992;39:774e9.

40. Cork RC, Weiss JL, Hameroff SR, et al. Fentanyl preloading for rapid-sequence induction of anesthesia. Anesth Analg 1984;63:60e4.

41. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, et al. A review of opioid-sparing modalities in perioperative pain management: methods to decrease opioid use postoperatively. Anesth Analg 2017;125:1749e60.

42. Hasak JM, Roth Bettlach CL, Santosa KB, et al. Empowering post-surgical patients to improve opioid disposal: a before and after quality improvement study. J Am Coll Surg 2018;226:235e40.

43. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, et al. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man.N Engl J Med 1969 Dec 18;281(25):1389e93.

44. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. Clin Pharmacol Ther 1965;6:279-91.

45. Iwata M, Inoue S, Kawaguchi M, et al. Ketamine eliminates propofol pain but does not affect hemodynamics during induction with double-lumen tubes. J Anesth 2010 Feb;24(1):31e7.

46. Chizh BA. Low-dose ketamine: A therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. J Psychopharmacol 2007;21:259-71.

47. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. Anesthesiology 2005;102:211-20.

48. BrinckECV, TiippanaE, HeesenM, BellRF, StraubeS, MooreRA, KontinenV. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD012033. DOI: 10.1002/14651858.CD012033.pub4.

49. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009;139:267-84.

50. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. Annu Rev Neurosci. 2011;34:601–628.

51. Akeju O, Song AH, Hamilos AE, et al. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. Clin Neurophysiol. 2016;127:2414–2422.

52. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. Br J Anaesth. 2002;89:52---61.

53. Wood J, Boorman J, Okuse K, Baker M. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. J Neurobiol. 2002;61:55---71.

54. Rocha Lauretti G. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. Rev Bras Anestesiol. 2008;58:280---6.

55. Dunn L, Durieux M. Perioperative use of intravenous lidocaine. Anesthesiol. 2017;126:729---37.

56. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. Anesthesiology. 2007;106:11---8.

57. Jevtovic-Todorovic V, Absalom A, Blomgren K, Brambrink B, Crosby G, Culley D, et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: An expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. Br J Anaesth. 2013;111:143---51, http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet177

58. Calero F, Pignolo F, Soto G. Effect of intravenous lidocaine infusion on sevoflurane and fentanyl consumption, hemodynamic response and ventricular repolarization. Rev Argent Anestesiol. 2016;74:49---56

59. Weibel_S, Jelting_Y, Pace_NL, Helf_A, Eberhart_LHJ, Hahnenkamp_K, Hollmann_MW, Poepping_DM, Schnabel_A, Kranke_P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD009642. DOI: 10.1002/14651858.CD009642.pub3.

60. Ruppersberg JP, Kitzing E, Schoepfer R. The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. Semin Neurosci. 1994;6:87–96.

61. Baker WL. Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017 Apr 1;3(2):108-117. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw028.

62. P. Forget, J. Cata. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Dec;31(4):523-531. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.001

63. Gildasio S . De Oliveira, Jr., M.D., M.S.C.I., L ucas J. Castro-Alves, M.D., Jamil H . Khan, B.S., Robert J. McCarthy, Pharm.D. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Anesthesiology. 2013 Jul;119(1):178-90. doi: 10.1097/ALN.0b013e318297630d.

64. N Afshani (2010) Clinical application of dexmedetomidine, Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia, 16:3, 50-56, DOI: 10.1080/22201173.2010.10872681.

65. Wagner DS, Brummett CM. Dexmedetomidine: As safe as safe can be. Semin Anesth Perioper Med Pain 2006;25:77-83. DOI:10.1053/j.sane.2006.02.003

66. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:601–628. DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153200

67. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesthesiology 1991;74:997-1002. DOI: 10.1097/00000542-199106000-00005

68. Jessen LundorfoL, Korvenius NedergaardH, MøllerAM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD010358. DOI: 10.1002/14651858.CD010358.pub2.

69. Bautmans I, Njemini R, De Backer J, De Waele E, Mets T. Surgery-induced inflammation in relation to age, muscle endurance, and self-perceived fatigue. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65:266–273.

70. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol. 1971;231: 232–235

71. Gildasio S. De Oliveira, Lucas J. Castro-Alves, Robert J. McCarthy. Single-dose Systemic Acetaminophen to Prevent Postoperative Pain A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin J Pain 2015;31:86–93.

72. Gildasio S. De Oliveira, Marcela D. Almeida, Honorio T. Benzon, Robert J. McCarthy. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain. Anesthesiology 2011; 115:575–88.

73. Gonzalez de Mejia N. Analgesia multimodal postoperatoria. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12: 112-118.

74. J. Mulier Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? Opioid free general anesthesia: A paradigm shift? http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.03.004

75. Mulier, Jan P. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. Current Opinion in Anaesthesiology 29(1):p 129-133, February 2016. | DOI: 10.1097/ACO.0000000000000281

76. Gozalo_marcilla M, Steblai B, Schauvliege S, et al. Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. Res Vet Sci 2013; 95:1186–1194.

77. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. Can J Anesth 2005; 52:176–180.

78. Mulier Jan, & Wouters, Ruben & Dillemans, Bruno & Dekock, Marc. (2018). A Randomized Controlled, Double-Blind Trial Evaluating the Effect of Opioid-Free Versus Opioid General Anaesthesia on Postoperative Pain and Discomfort Measured by the QoR-40. 2. J Clin Anesth Pain Med 2018;2:1-6

79. Kawak S, Wasvary JF, Ziegler MA. Opioid Requirements in Laparoscopic Colectomies: Do Enhanced Recovery After Surgery Protocols Make a Difference? Am Surg 2021;87(7):1048-1053.

80. Keller D. Opioid-free colorectal surgery: a method to improve patient & financial outcomes in surgery. Surgical Endoscopy (2019) 33:1959–1966

81. Bakan M, Umutoglu U, Tpouz U. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. Braz J Anesthesiol. 2015 May-Jun;65(3):191-9.http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2014.05.0010

82. De Cassai A, Geraldini F, Serkan T. Opioid-free anesthesia in oncologic surgery: the rules of the game. J Anesth Analg Crit Care. 2022 Feb 5;2(1):8. DOI: 10.1186/s44158-022-00037-8.

83. Goettel N, Bharadwaj S, Venkatraghavan L, et al. Dexmedetomidine vs propofol-remifentanil conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial. Br J Anaesth 2016;116:811–21. DOI: 10.1093/bja/aew024

84. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, et al POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery BMJ Open 2018;8:e020873. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020873

85. Beloeil, Helene M.D., Ph.D.; Garot, Matthias M.D.; Lebuffe, Gilles M.D., Ph.D.; Gerbaud, Alexandre M.D.; Bila, Julien M.D.; Cuvillon, Philippe M.D., Ph.D.; Dubout, Elisabeth M.D.; Oger, Sebastien M.D.; Nadaud, Julien M.D.; Becret, Antoine M.D.; Coullier, Nicolas M.D.; Lecoeur, Sylvain M.D.; Fayon, Julie M.D.; Godet, Thomas M.D.; Mazerolles, Michel M.D.; Atallah, Fouad M.D.; Sigaut, Stephanie M.D.; Choinier, Pierre-Marie M.D.; Asehnoune, Karim M.D., Ph.D.; Roquilly, Antoine M.D., Ph.D.; Chanques, Gerald M.D., Ph.D.; Esvan, Maxime Ms.C.; Futier, Emmanuel M.D., Ph.D.; Laviolle, Bruno M.D., Ph.D.; POFA Study Group SFAR Research Network; POFA Study Group SFAR Research Network. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanil for Major or Intermediate Noncardiac Surgery: The Postoperative and Opioid-free Anesthesia (POFA) Randomized Clinical Trial. Anesthesiology 134(4): p. 541-551, April 2021. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000003725

86. Shanthanna, Harsha M.D., Ph.D., F.R.C.P.C.; Ladha, Karim S. M.D., M.Sc., F.R.C.P.C.; Kehlet, Henrik M.D., Ph.D.; Joshi, Girish P. M.B.B.S., M.D., F.F.A.R.C.S.I.. Perioperative Opioid Administration: A Critical Review of Opioid-free versus Opioid-sparing Approaches. Anesthesiology 134(4): p 645-659, April 2021. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000003572

87. Kharasch, Evan D. M.D., Ph.D.; Clark, J. David M.D., Ph.D, Opioid-free Anesthesia: Time to Regain Our Balance. Anesthesiology 134(4): p. 509-514, April 2021. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000003705

88. Forget, Patrice M.D., Ph.D.; Mulier, Jan M.D., Ph.D.; Lavand'homme, Patricia M.D., Ph.D.; De Baerdemaeker, Luc M.D., Ph.D.; Pelosi, Paolo M.D., F.E.R.S.; de Boer, Hans D. M.D., Ph.D. Opioid-free Anesthesia: Comment. Anesthesiology 135(4):p 751-753, October 2021. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000003908

89. Chelly, Jacques E. M.D., Ph.D., M.B.A. Opioid-free Anesthesia: Comment. Anesthesiology 135(4):p 756-757, October 2021. | DOI: 10.1097/ALN.0000000000003911

90. Grupo de trabajo. Vía Clínica de Recuperación intensificada en Cirugía del Adulto (RI-CA). https://cpage.mpr.gob.es/

91. IMPRICA. Plan de implementación nacional de la vía RICA. https://grupogerm.es/imprica/

92. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019 Mar;43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y. PMID: 30426190.

93. Saloni Dattani, Lucas Rodés-Guirao, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina, and Max Roser (2023) - "Life Expectancy" Published online at OurWorldinData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/life-expectancy'

94. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. JAMA Surg. 2017;152:292–8. http:// dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4952. ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. Ann Surg. 2015;261:1153–9. http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001029

95. Duran L, Moral V, Basora M, colmina MJ, Llau JV, Sanchez CA et al. Estudio epidemiológico de la anemia preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía oncológica en España. EstudioRECIRON. Cir Esp. 2009:85:45-52.

96. Ljungqvist O. JonathanE.Rhoadslecture2011: insulin resistance and enhanced recovery after surgery. JPEN J ParenterEnteral Nutr. 2012;36(4): 389-398.

97. Olle Ljungqvist, MD, PhD; Michael Scott, MD; Kenneth C.Fearon. Enhanced Recovery After Surgery a Review JAMASurgery. 2014;152(3) 293-298

98. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: recent developments in pathophysiology and management. ClinNutr. 2015;34(3):367-376

99. Vaishnavi Kannan , Najeeb Ullah , Sunitha Geddada, Amir Ibrahiam, Zahraa Munaf Shakir Al-Qassab, Osman Ahmed, Iana Malasevskaia. Impact of "Enhanced Recovery After Surgery" (ERAS) protocols vs. traditional perioperative care on patient outcomes after colorectal surgery: a systematic review. Patient Saf Surg (2025 Jan 16;19(1):4. doi: 10.1186/s13037-024-00425-9.

100. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. J Pain Symp-

tom Manage. 2011 Jun;41(6):1073-93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016. PMID: 21621130.

101. Myles PS, Myles DB, Galagher W, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. Br J Anaesth 2017 Mar 1;118(3):424e9

102. Todd KH, Funk JP. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. Acad Emerg Med 1996 Feb;3(2):142e6.

103. Park R, Mohiuddin M, Arellano R, Pogatzki-Zahn E, Klar G, Gilron I. Prevalence of postoperative pain after hospital discharge: systematic review and meta-analysis. Pain Rep. 2023 May 8;8(3):e1075. doi: 10.1097/PR9.0000000000001075. PMID: 37181639; PMCID: PMC10168527.

104. Da Silveira CAB, Rasador ACD, Medeiros HJS, Slawka E, Gesteira L, Pereira LC, Amaral S. Opioid-free anesthesia for minimally invasive abdominal surgery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Can J Anaesth. 2024 Nov;71(11):1466-1485. English. doi: 10.1007/s12630-024-02831-0.

105. Cheng L, Liu J, Qin S, et al. Safety and effectiveness of multimodal opioid-free anaesthesia for pain and recovery after laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2025;15:e085988. doi:10.1136/bmjopen-2024-085988

106. An G, Wang G, Zhao B, Zhang X, Li Z, Fu J, Zhao X. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for laparoscopic radical colectomy with pain threshold index monitoring: a randomized controlled study. BMC Anesthesiol. 2022 Jul 29;22(1):241. doi: 10.1186/s12871-022-01747-w.

107. Yaşar ŞÜ, Mete Yıldız A. Comparison of opioid and opioid-free anesthesia in bariatric surgery. Ann Clin Analytic Med 2023; 14:825–9. https://doi.org/10.4328/ACAM.21801

108. Yu JM, Tao QY, He Y, Liu D, Niu JY, Zhang Y. Opioid-free anesthesia for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized controlled trial. J Pain Res 2023; 16:3625–32. https://doi.org/10.2147/jpr.s432601

109. Hao C, Xu H, Du J, et al. Impact of opioid-free anesthesia on postoperative quality of recovery in patients after laparoscopic cholecystectomy—a randomized controlled trial. Drug Des Devel Ther 2023; 17: 3539–47. https://doi.org/10.2147/dddt.s439674

110. Hendrickx, Jan F. A. MD, PhD[*]; Eger, Edmond I II MD[†]; Sonner, James M. MD[†]; Shafer, Steven L. MD[‡]. Is Synergy the Rule? A Review of Anesthetic Interactions Producing Hypnosis and Immobility. Anesthesia & Analgesia 107(2):p 494-506, August 2008. | DOI: 10.1213/ane.0b013e31817b859e

111. Hakim KYK, Wahba WZB. Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia Improves Postoperative Quality of Recovery after Ambulatory Gynecologic Laparoscopy. Anesth Essays Res. 2019 Apr-Jun;13(2):199-203. doi: 10.4103/aer.AER_74_19. PMID: 31198230; PMCID: PMC6545966.

112. Choi H, Song J, Oh E et al. The Effect of Opioid-Free Anesthesia on the Quality of Recovery After Gynecological Laparoscopy: A Prospective Randomized Controlled Trial. Journal of Pain Research 2022:15 2197–2209

113. Ao Y, Ma J, Zheng X, Zeng J, Wei K. Opioid-Sparing Anesthesia Versus Opioid-Free Anesthesia for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting after Laparoscopic Bariatric Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Anesth Analg. 2025 Feb 1;140(2):385-396. doi: 10.1213/ANE.0000000000006942.

114. Liu Y, Ma W, Zuo Y et al. Opioid-free anaesthesia and postoperative quality of recovery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Anaesth Crit Care Pain Med 44 (2025) 101453 https://doi.org/10.1016/j.accpm.2024.101453

115. Ekstein P, Szold A, Sagie B et al. Laparoscopic Surgery May Be Associated with Severe Pain and High Analgesia Requirements in the Immediate Postoperative Period. Ann Surg 2006;243: 41– 46

116. Feenstra ML, FeenstraJansen S, JansenEshuis WJ, Eshuisvan Berge Henegouwen MI, van Berge HenegouwenHollmann MW, HollmannHermanides J. Hermanides Opioid-free anesthesia: a systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth 2023;90111215. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcli-nane.2023.111215.

117. Olausson A, Svensson CJ, Andréll P, Jildenstål P, Thörn SE, Wolf A. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: A systematic review and meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2022 Feb;66(2):170-185. doi: 10.1111/aas.13994. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34724195.

118. Tochie JN, Bengono Bengono RS, Metogo JM, Ndikontar R, Ngouatna S, Ntock FN, Minkande JZ. The efficacy and safety of an adapted opioid-free anesthesia regimen versus conventional general anesthesia in gynecological surgery for low-resource settings: a randomized pilot study. BMC Anesthesiol. 2022 Oct 24;22(1):325. doi: 10.1186/

119. Ahmed SA, Abdelghany MS, Afandy ME. The effect of opioid-free anesthesia on the post-operative opioid consumption in laparoscopic bariatric surgeries: A randomized controlled double-blind study. J Opioid Manag. 2022 Jan-Feb;18(1):47-56. doi: 10.5055/jom.2022.0694.

120. Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-Free Anesthesia Benefit-Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021 May 12;10(10):2069. doi: 10.3390/jcm10102069.

121. Hatfield J, Soto AL, Kelly-Hedrick M, et al. Safety, efficacy, and clinical outcomes of dexmedetomidine for sedation in traumatic brain injury: a scoping review. J Neurosurg Anesthesiol 2024; 36: 101–8. https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000907

122. Akman T, Doganay Z, Kefeli Celik H. Opioid-free anesthesia with nociception monitoring in bariatric surgery: is it effective enough? Ann Clin Anal Med 2023; 14: 891–6. https://doi.org/10.4328/ACAM.21753

123. Bhardwaj S, Kamakshi G, Devgan S. Comparison of opioid-based and opioid-free TIVA for laparoscopic urological procedures in obese patients. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2019; 35: 481–6. https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_382_18

124. Sun, Zhuo MD*; Sessler, Daniel I. MD*†; Dalton, Jarrod E. PhD*; Devereaux, PJ MD, PhD†‡; Shahinyan, Aram MD*; Naylor, Amanda J. BA*; Hutcherson, Matthew T. BS*; Finnegan, Patrick S. BA, NREMT-B*; Tandon, Vikas MD‡; Darvish-Kazem, Saeed MD‡§; Chugh, Shaan MD‡; Alzayer, Hussain BSc, MD‡‖; Kurz, Andrea MD*. Postoperative Hypoxemia Is Common and Persistent: A Prospective Blinded Observational Study. Anesthesia & Analgesia 121(3):p 709-715, September 2015. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000000836.

125. Campos-Pérez W, Ramí rez-Plascencia L, Pérez-Robles M, et al. A comparison of opioid-containing anesthesia versus opioid-free anesthesia using the Cortínez-Sepúlveda model on differential cytokine responses in obese patients undergoing gastric bypass surgery: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol 2022; 22: 294. doi: 10.1186/s12871-022-01838-8.

126. Menck T, Tenorio S, de Oliveira R et al. Opioid-free Anesthesia for Laparoscopic Gastroplasty. A Prospective and Randomized Trial. The Open Anesthesia Journal, 2022, Volume 16:1-7. DOI: 10.2174/25896458-v16-e2208110.

127. E M K Walker, M Bell, T M Cook, M P W Grocott, S R Moonesinghe, Central SNAP-1 Organisation , National Study Groups , Patient reported outcome of adult perioperative anaesthesia in the United Kingdom: a cross-sectional observational study, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 117, Issue 6, December 2016, Pages 758–766. doi.org/10.1093/bja/aew381

128. Miaskowski C. A review of the incidence, causes, consequences, and management of gastrointestinal effects associated with postoperative opioid administration. J Perianesth Nurs. 2009;24:222–8

129. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B. et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. Anesthesiology.2000;92:958-967.

130. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. Anesth Analg. 1999 Sep;89(3):652-8. doi: 10.1097/00000539-199909000-00022.

131. Bonica J, Crepps W, Monk B, Bennett B. Post-anesthetic nausea, retching and vomiting. *Anesthesiology.*1958;19:532-540

132. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. Br J Anaesth. 2014 May;112(5):906-11. doi: 10.1093/bja/aet551

133. Amirshahi M, Behnamfar N, Badakhsh M, et al. Prevalence of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. Saudi J Anaesth. 2020;14:48–56

134. Zhang Y, Ma D, Lang B, Zang C, Sun Z, Ren S, Chen H. Effect of opioid-free anesthesia on the incidence of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized controlled studies. Medicine (Baltimore). 2023 Sep 22;102(38):e35126. doi: 10.1097/MD.0000000000035126.

135. Apfel CC et al. A simplified risk score for predicting PONV. Anesthesiology. 1999;91:693-700. doi: 10.1097/00000542-199909000-00022.

136. Feng CD, Xu Y, Chen S, Song N, Meng XW, Liu H, Ji FH, Peng K. Opioid-free anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting after thoracoscopic lung resection: a randomised controlled trial. Br J Anaesth. 2024 Feb;132(2):267-276. doi: 10.1016/j.bja.2023.11.008.

137. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. Anesth Analg. 1993 Nov;77(5):1048-56. doi: 10.1213/00000539-199311000-00030.

138. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology. 2000 Aug;93(2):409-17. doi: 10.1097/00000542-200008000-00019.

139. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, Gerhards MF, van Wagensveld BA, van der Zaag ES, van Geloven AA, Sprangers MA, Cuesta MA, Bemelman WA; LAFA study group. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery:

a randomized clinical trial (LAFA-study). Ann Surg. 2011 Dec;254(6):868-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce.

140. Gustafsson UO, Rockall TA, Wexner S, How KY, Emile S, Marchuk A, Fawcett WJ, Sioson M, Riedel B, Chahal R, Balfour A, Baldini G, de Groof EJ, Romagnoli S, Coca-Martinez M, Grass F, Brindle M, Hubner M. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2025. Surgery. 2025 Aug;184:109397. doi: 10.1016/j.surg.2025.109397

141. C. J. Swarbrick1 and J. S. L. Partridge. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. Anaesthesia 2022, 77 (Suppl. 1), 92–101 doi:10.1111/anae.15607.

142. Ernesto Tobalina Aguirrezábal, Inés Múgica Alcorta, Vicente Portugal Porras y Sebastián Sarabia García. Implantación de la cirugía laparoscópica de colon en un servicio de cirugía general. Cir Esp. 2007;81(3):134-8

143. Park R, Mohiuddin M, Arellano R, Pogatzki-Zahn E, Klar G, Gilron I. Prevalence of postoperative pain after hospital discharge: systematic review and meta-analysis. Pain Rep. 2023 May 8;8(3):e1075. doi: 10.1097/PR9.0000000000001075.

144. Joris L, Georges M, Medjahed K et al. Prevalence, characteristics, and risk factors of chronic postsurgical pain after laparoscopic colorectal surgery. Eur J Anaesthesiol 2015; 32:712–717. doi: 10.1097/EJA.0000000000000268.

145. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, Bost JE, Kluivers KB, Nilsson UG, Tanaka Y, Forbes A. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. Br J Anaesth. 2013 Aug;111(2):161-9. doi: 10.1093/bja/aet014.

146. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Crit Care Med. 2001 Jul;29(7):1370-9. doi: 10.1097/00003246-200107000-00012.

CAPÍTULO 16

Anexos

16 ANEXOS

16.1 Anexo Cuaderno Recogida de Datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

TÍTULO ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica

Código del Protocolo: OFA_GAL_21

Versión del CRD: Versión 1.0, fecha 01 de junio de 2021

Código Paciente: _____

Visita de intervención quirúrgica: INTRAOPERATORIO

Fecha:.....

Edad:..... Género:.....

Peso:..... Talla:..... IMC: .....

ASA:..... Tipo de intervención:.....

Variables Hemodinámicas:

	0	15	30	45	60	90	120	150	180	210	230	250
TAM												
TAS												
TAD												
FC												
BIS												
TOF												
SPI												

Tª												

Medicación de rescate administrada intraoperatorias

- Necesidad de administración de medicación de rescate, en caso positivo marca X + dosis administrada:
    - Atropina: Efedrina: Noradrenalina: Adrenalina:

      antihipertensivos:

Medicación administrada

- Dosis totales de anestésicos administrados:
    - .....
    - .....
    - .....
    - .....
    - .....
    - .....
    - .....
    - .....

Datos Ventilatorios:

- Inicio de la ventilación:
    - Vt:..... FR:..... $EtCO_2$:..... FiO_2:.....
- Final de la intervención:
    - Vt:..... FR:..... $EtCO_2$:..... FiO_2:.....

Complicaciones intraoperatorias: en caso positivo marca X

Desaturación ($SatO_2$< 90%) Bradicardia (FC < 60 lpm) Taquicardia (FC > 120 lpm)

Hipotensión (TAM < 60 mmHg) Hipertensión (TAM > 90 mmHg) Shock

Clampaje de grandes vasos PCR Muerte

Reconversión de la cirugía abierta

(*Las complicaciones se considerarán aquellas mantenidas durante más de 30 minutos que requieran de la actuación inmediata por parte del anestesista y/o la reconversión de la cirugía abierta)*

FLUIDOTERAPIA ADMINISTRADA TOTAL DURANTE LA INTERVENCIÓN:.....ml

Necesidad de concentrados de hematíes: si/no Cantidad:.....

- Tiempo de Anestesia:.....min

- Tiempo de intervención:..... min
- Tiempo desde el fin de la intervención hasta el despertar:..... min

PROFILAXIS ADMINITRADA SEGÚN LA ESCALA DE APFELL

Fortecortin: SI/ NO

Droperidol: SI/ NO

Ondansetrón: SI/NO

Escala de Apfel

Factores de Riesgo	Puntos	Puntos	Probabilidad de NVPO %
Ninguno	0	0	10
Sexo femenino	1	1	21
No fumador	1	2	39
Historia de NVPO	1	3	61
Opioides postoperatorios	1	4	78
Suma	0....4		

VARIABLES QUIRÚRGICAS:

- Tipo de incisión...
- Longitud de incisión:.....cm
- Tipo de anastomosis realizada:
  - Mecánica:..... manual:.....
  - Número de trocares colocados:.....
  - Tamaño de trocares colocados:.....
- Localización de trocares colocados:
  - Supraumbilicales:.....Infraumbilicales:.....

Profilaxis NVPO en función de riesgo

Nivel de riesgo	
Muy bajo (0-1 puntos)	Monoterapia
Moderado (2 puntos)	Terapia doble
Alto o muy Alto (3-4 puntos)	Terapia Triple

Visita de Seguimiento: INGRESO EN UNIDAD REANIMACIÓN

RIESGO DE HIPOXEMIA

- $SatO_2$ < 94% a su llegada en reanimación con gafas nasales a 2 litros: SI/ NO
  - Si $SatO_2$ < 94%: Cantidad de O_2 necesaria: Gafas nasales/ Ventimax / OAF/ Intubación
  - Tiempo hasta recuperación $SatO_2$ > 94% con gafas nasales a 2 litros:.....

TEMBLORES Y/O SENSACIÓN DE FRÍO: SI/NO

ANALGESIA EN REANIMACIÓN

ENV	INGRESO	60 min	120 min	180 min	ALTA min
ABDOMINOPELVICO REPOSO					
ABDOMINOPELVICO MOVIMIENTO					
HOMBRO REPOSO					
HOMBRO MOVIMIENTO					

Kit analgésico Metamizol 2 mg + PC metamizol 6 mg en 250 cc de SF 0,9% + 1 g de paracetamol/8 h durante las siguientes 48 h postoperatorias. Rescate de CL Mórfico 3 mg iv si ENV > 5, repetible cada 30 minutos.

ESTABILIDAD HEMODINAMICA DEL PACIENTE EN REANIMACIÓN

	INGRESO	60 min	120 min	180 min	ALTA
FC					
TAM					
TAS					
TAD					

Medicación Vasoactivas:

En caso positivo marca X + dosis administrada:

- Atropina: Efedrina: Noradrenalina: Adrenalina: antihipertensivos

NVPO en REANIMACION: SI / NO ANTIEMÉTICO: Ondansetrón rescate SI/NO / SNG

Náusea: 0. No. 1. Un episodio. 2. Dos o más episodios

Vómito: 0. No. 1. Un episodio. 2. Dos o más episodios.

Visitas de seguimiento: INGRESO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN

PLANTA DÍA + 0:

- ENV reposo:_____ ENV movimiento:_____
- INCORPORACIÓN AL SILLÓN: SI / NO
- TOLERANCIA ORAL: SI / NO

  LÍQUIDOS: SÍ / NO: 1 vaso de agua. 2. zumos o infusiones.

  SÓLIDOS: SÍ/NO: 1. yogurt. 2: dieta líquida.
- RETIRADA DE SONDA URINARIA: SI /NO
- NVPO: SI / NO RESCATE ONDANSETRÓN:.....mg
  - **Náusea**: 0 . Nº: 1. Un episodio. Nº 2: Dos o más episodios
  - **Vómito**: 0. Nº 1: Un episodio. Nº 2: Dos o más episodios

PLANTA DIA + 1

- ENV reposo:_____ ENV movimiento:_____
- FUNCIONAMIENTO DEL CATETER INTERFASCIAL : SI/ NO
- RESCATES DE OPIÁCEOS NECESITADOS DURANTE LAS PRIMERAS 24H:.....mg
- INCORPORACIÓN AL SILLÓN: SI / NO
- DEAMBULACIÓN: SÍ / NO Por la planta. Por el pasillo.
- ILEO : SI / NO
- TOLERANCIA ORAL: SI / NO
  - LÍQUIDOS: SÍ/NO 1. agua. 2 zumos y/o infusiones
  - SÓLIDOS: SÍ/NO 1. Yogurt. 2. dieta líquida 3. Dieta semisólida. 4.Dieta sólida.
- RETIRADA DE CATÉTER INTERFASCIAL: SI/NO
- RETIRADA DE SONDA URINARIA: SI /NO
- NVPO: SI / NO RESCATE ONDANSETRÓN:.....mg
  - **Náusea**: 0. No. 1 . Un episodio. 2. Dos o más episodios
  - **Vómito**: 0. No. 1. Un episodio. 2. Dos o más episodios.
- SÍNDROME CONFUSIONAL: SÍ / NO.

  Necesidad de medicación psicofármaco de rescate SI/NO

PLANTA DIA + 2

- ENV reposo:_____ ENV movimiento:_____
- RESCATES DE OPIÁCEOS NECESITADOS EN 24H:.....mg
- RETIRADA DEL CATÉTER INTERFASCIAL: SI /NO
- INCORPORACIÓN AL SILLÓN: SI / NO
- DEAMBULACIÓN: SÍ / NO Por la planta. Por el pasillo.
- ILEO: SI / NO
- TOLERANCIA ORAL: SI / NO
    - LÍQUIDOS: SÍ/NO: 1. agua. 2 zumos y/o infusiones
    - SÓLIDOS: SÍ/NO: 1. Yogur. 2. dieta líquida 3. Dieta semisolida. 4.Dieta sólida.
- RETIRADA DE FLUIDOTERAPIA: SI/ NO
- RETIRADA DE SONDA URINARIA: SÍ / NO. *En caso de Cirugía de recto la retirada de la sonda urinaria se realizará a las 48h de la intervención*
- NVPO: SI / NO:
    - **Náusea**: 0. No. 1. Un episodio. 2. Dos o más episodios
    - **Vómito**: 0. No. 1. Un episodio. 2. Dos o más episodios.
- SÍNDROME CONFUSIONAL: SÍ / NO Medicación de rescate:.....
- PRESENTA COMPLICACIONES:

  Médicas: SÍ/NO:.....

  Quirúrgicas: SÍ/NO:.....

PLANTA DIA + 3

- ENV reposo:_____ ENV movimiento:_____
- RESCATES DE OPIÁCEOS NECESITADOS EN 24H:.....mg
- RETIRADA DEL CATÉTER INTERFASCIAL: SI /NO
- INCORPORACIÓN AL SILLÓN: SI / NO
- DEAMBULACIÓN: SÍ / NO: Por la planta. Por el pasillo.
- ILEO: SI / NO
- TOLERANCIA ORAL: SI / NO
    - LÍQUIDOS: SÍ/NO: 1. agua. 2 zumos y/o infusiones
    - SÓLIDOS: SÍ/NO: 1. Yogur. 2. dieta líquida 3. Dieta semisólida. 4.Dieta sólida.
- RETIRADA DE FLUIDOTERAPIA: SI/ NO

- RETIRADA DE VÍA PERIFÉRICA: SI/ NO
- RETIRADA DE SONDA URINARIA: SI /NO
- SÍNDROME CONFUSIONAL: SI /NO

  Necesidad de medicación psicofármaco de rescate SI/NO
- PRESENTA COMPLICACIONES:

  Médicas: SÍ/NO:.....

  Quirúrgicas: SÍ/NO:.....
- ALTA HOSPITALARIA SI/NO

Visita de Final: CONSULTA TELEFÓNICA (a los 10-15 después del alta hospitalaria)

Fecha de llamada telefónica: .....

Describe la severidad del dolor desde el alta hasta el día de la consulta. **1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**
¿Con qué frecuencia te ha dolido el abdomen desde el alta hasta la consulta? **Una vez al día 2-5 veces/día Todos los días Todos los días incluso noches Nunca**
¿Cuántos analgésicos has necesitado de media tomar al día desde el alta hasta esta consulta? **1 al día 2 día 3 día 4 día > 5 día Nunca**

16.2 Anexo Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica.

CÓDIGO DEL ESTUDIO: OFA_GAL_21

NÚMERO EudraCT: 2021-003245-38

PROMOTOR: Dr. Unai Ortega Mera

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Unai Ortega Mera

CENTRO: Hospital Galdakao-Usansolo

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Euskadi (CEIm-E) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de acuerdo con la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Se trata de un estudio que está dirigido a pacientes que, como usted, se van a someter a una cirugía laparoscópica colorrectal programada en la que de forma habitual se utiliza una anestesia/analgesia multimodal.

Debe saber que su participación en este ensayo clínico es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Independientemente de si usted acepta o no participar en el estudio, usted será tratado por el Servicio de Anestesia y Terapéutica del Dolor.

Si usted decide participar en el estudio, tendrá que firmar el Consentimiento Informado anexo a esta hoja.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

La anestesia que se utiliza de forma habitual en el Servicio de Anestesia del Hospital Galdakao - Usansolo consiste en una anestesia balanceada tradicional en la que se utiliza una combinación de fármacos anestésicos y analgésicos (calmantes) incluyendo opiáceos.

Sin embargo, el uso de opiáceos durante un procedimiento quirúrgico suele estar asociado a algunos efectos secundarios, entre ellos náuseas y vómitos, íleo (que consiste en una parálisis temporal de los intestinos), confusión o dolor postoperatorio crónico.

Algunos estudios previos sugieren que con el uso de una anestesia libre de opiáceos o con una mínima dosis posible que garantiza la analgesia del paciente se pueden evitar los efectos secundarios más frecuentes. Por este motivo, se va a realizar este estudio para demostrar la eficacia de una anestesia libre de opiáceos.

El objetivo es demostrar que la utilización de una anestesia libre de opiáceos es tan eficaz y segura como la anestesia balanceada tradicional en el control del dolor postoperatorio con un menor número de complicaciones postquirúrgicas.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En este estudio van a participar 120 pacientes adultos.

Antes de la intervención quirúrgica se le incluirá por azar (por un mecanismo similar al lanzamiento de una moneda) en uno de los dos grupos de intervención. La probabilidad de que a usted se le incluya en uno u otro grupo es del 50%.

- **Grupo experimental: Anestesia Libre de Opiáceos (OFA)**

o

- **Grupo control: Anestesia Balanceada Tradicional (OA)**

Durante la intervención, en el grupo experimental los pacientes recibirán una alternativa de anestesia y analgesia respecto al grupo control en el que la anestesia y analgesia estarán basadas de forma principal en los opioides.

Ni usted, ni el médico cirujano que va a realizar la intervención, ni los médicos (anestesiólogos o cirujanos) que van a realizar las evaluaciones clínicas después de la cirugía, sabrán cuál es la anestesia que usted va a recibir. El único que lo conocerá será el anestesiólogo que participe en su cirugía.

ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

El día de la intervención, el médico/anestesiólogo responsable del quirófano recogerá de forma codificada sus datos sociodemográficos y datos de su historia clínica relacionados con la intervención quirúrgica.

Una vez finalizada la cirugía, siguiendo la práctica clínica habitual, usted será trasladado a la Unidad de Reanimación donde será controlado por el anestesiólogo responsable de la Unidad. Para este estudio, se recogerán datos relacionados con su estado general después de la intervención, presencia de dolor y medicación recibida.

Cuando el médico responsable de la Unidad de Reanimación considere que usted se encuentra bien (aproximadamente a las 4 horas después de la intervención), usted será trasladado a una habitación en la Planta de Hospitalización, donde el anestesiólogo encargado de la Unidad de Dolor Agudo y el Cirujano responsable de planta le realizarán un seguimiento clínico todos los días durante su estancia. Para este estudio, se recogerán los datos de las valoraciones clínicas relacionados con su estado general, medicación recibida, posibles molestias y complicaciones.

A los 10-15 días después de recibir el alta hospitalaria, contactaremos telefónicamente con usted para ver cómo se encuentra, y el médico le preguntará por las molestias/dolor que haya tenido y la medicación tomada.

La duración total de su participación en el estudio será aproximadamente de 1 mes desde la fecha de la intervención quirúrgica.

RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los riesgos derivados de la anestesia y de la cirugía, que le fueron explicados por su médico, están descritos en los consentimientos informados específicos para anestesia y para cirugía que usted ya ha firmado.

Todos los fármacos (anestésicos y analgésicos) utilizados en el estudio están autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, están debidamente comercializados, y su uso será en las indicaciones aprobadas.

Al ser fármacos aprobados por las autoridades sanitarias competentes, existe información al acceso a todo el mundo sobre los efectos secundarios. Por favor, hable con el médico de su estudio si desea conocer todos los efectos secundarios comunicados con estos fármacos.

Se le realizará un control y seguimiento médico de todos los efectos secundarios que ocurran desde su ingreso en el quirófano hasta la última visita telefónica del estudio. Por eso, aunque usted haya sido asignado al grupo experimental de “Anestesia Libre de Opiáceos”, si en algún momento durante la cirugía el anestesiólogo lo considera necesario por motivos clínicos, se pasará a utilizar la anestesia convencional. Además, en ambos grupos, si después de la cirugía usted tiene algún tipo de dolor y/o molestias, se le darán los fármacos necesarios para garantizar su bienestar.

Le informamos que, por su participación en el estudio, usted deberá cumplir con las visitas y actividades del estudio, así como notificar cualquier evento adverso que le suceda.

POSIBLES BENEFICIOS

Es posible que, aunque usted participe en este estudio, no se beneficie directamente del mismo. En cualquier caso, ello contribuiría a mejorar la calidad de la asistencia clínica que habitualmente realizamos aumentando los conocimientos sobre el proceso objeto de estudio y desarrollando nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes.

GASTOS Y COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Le informamos que no recibirá ninguna remuneración económica por la participación en el estudio.

Le informamos que su participación en este estudio no le supondrá ningún gasto o coste económico adicional a la práctica clínica habitual.

SEGURO

Los posibles riesgos de su participación en el estudio están incluidos en la póliza de seguros de Osakidetza.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Tanto el promotor como el centro se asegurarán de que se cumplan los principios contemplados en la normativa de protección de datos, tanto nacional como europea.

Para obtener más información sobre la confidencialidad y la protección de datos de carácter personal, consulte el Apéndice 1.

¿PARA QUÉ SE UTILIZARÁN MIS DATOS?

Sus datos se utilizarán según lo planeado en este estudio, así como dentro de las actividades de investigación relacionadas necesarias para este programa de desarrollo de medicamentos con el fin de:

• comprender cómo funcionan los medicamentos del estudio,

• comprender mejor la enfermedad estudiada y los problemas de salud asociados,

• aprender de estudios anteriores para planificar nuevos estudios o mejorar los métodos de análisis científico,

• publicar los resultados de la investigación en revistas científicas o utilizarlos con fines educativos.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Una descripción de este ensayo clínico estará disponible en http://reec.aemps.es, según exige la legislación española.

Debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad (su enfermedad no responde de manera adecuada, cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio, etc.) o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Debe usted saber que es posible que su médico de atención primaria tenga conocimiento de su participación en este estudio.

CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si durante su participación usted tiene alguna duda o necesita obtener más información no dude en contactar con Investigador Principal responsable:

Dr. Unai Ortega Mera
Servicio de Anestesia y Reanimación
Hospital Galdakao-Usansolo
Teléfono: 94 400 7000 (extensión 1031)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica.

NÚMERO EudraCT: 2021-003245-38

CÓDIGO DEL ESTUDIO: OFA_GAL_21

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Unai Ortega Mera

Yo, (*nombre y apellidos del paciente*)…….…….……....

□ He leído la Hoja de Información y el apéndice 1 que se me ha entregado sobre el estudio.

□ He podido hacer preguntas sobre el estudio.

□ He recibido suficiente información sobre el estudio.

□ He hablado con (*nombre del investigador*) …….

□ 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.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, confirmo que he leído el **Apéndice 1** y estoy conforme con su contenido.

Firma del paciente:……..……
Fecha:……
(Nombre, firma y fecha a rellenar por el paciente)

Firma del investigador:……..
Fecha:……

Cuando se obtenga el CI en personas con capacidad modificada para dar su CI
Firma del representante legal, familiar o persona vinculada de hecho:……..
Fecha: ……..
(Nombre, firma y fecha a rellenar por el representante legal, familiar o persona vinculada de hecho)

Firma del investigador: ……..
Fecha: ……..

CONSENTIMIENTO INFORMADO ante TESTIGOS

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica.

NÚMERO EudraCT: 2021-003245-38

CÓDIGO DEL ESTUDIO: OFA_GAL_21

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. UNAI ORTEGA MERA

Yo, (*nombre y apellidos del testigo*)……..……..……....., como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/Dª (*nombre y apellidos del paciente*)…….. y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

□ Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

□ Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

□ Ha hablado con (*nombre del investigador*) …….

□ Comprende que su participación es voluntaria.

□ Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

El paciente recibirá una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado.

El paciente presta libremente su conformidad para participar en el estudio y confirma que ha leído el **Apéndice 1** y está conforme con su contenido.

Firma del testigo:……..……
Fecha:……
(Nombre, firma y fecha a rellenar por el testigo)

Firma Investigador:……..
Fecha:……

El participante del estudio ha indicado que no puede leer o escribir.

Un miembro del personal del estudio le ha leído el documento Hoja de información al paciente, lo ha revisado y comentado con el participante, y se le ha concedido la oportunidad de hacer preguntas o consultarlo con otras personas.

El testigo ha de ser una persona imparcial, ajena al estudio.

APÉNDICE 1

PROTECCION DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL RELATIVO AL DOCUMENTO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CI DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica.
CÓDIGO DEL ESTUDIO: OFA_GAL_21
PROMOTOR: Dr. Unai Ortega Mera
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Unai Ortega Mera
CENTRO: Hospital Galdakao-Usansolo

¿Quién es responsable?

El Dr. Unai Ortega Mera es el promotor de este estudio. Tiene su sede en el Hospital Galdakao-Usansolo.
Tanto el Centro como el Promotor son responsables de sus respectivos tratamientos, correspondiendo a cada uno de ellos las obligaciones derivadas de su actividad. El centro es el responsable de todos los datos que figuren en la historia y que puedan identificarle, y el promotor de los que se recogen en este estudio de forma codificada.

La función del responsable del tratamiento de datos es asegurarse de que su información se utilice correctamente, en particular aplicando las medidas técnicas y organizativas apropiadas para garantizar que los datos se traten de acuerdo con la normativa de aplicación.

El promotor y el centro cumplirán la normativa de protección de datos:
-El Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD) 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
- La Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales (LOPDPGDD) y cualquier otra norma de desarrollo.>>

¿Qué ocurre con la confidencialidad?

En todo momento, se mantendrá la confidencialidad de sus datos. Durante su participación en el estudio se le identificará mediante un código y ni el investigador ni

el hospital transferirán al promotor información alguna que pueda identificarle directamente.

La lista que relaciona el código de identificación con los datos que le identifican (nombre, apellido, número de historia clínica,…) se guarda de manera confidencial en su centro sanitario.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio /colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoridades sanitarias extranjeras), al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio o auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos, procedimientos del estudio, y el cumplimiento de normas de buena práctica clínica; pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos. Su identidad podría ser revelada en casos excepcionales, como situaciones de urgencia médica para su salud o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable.

¿Durante cuánto tiempo se guardarán sus datos?

Toda la información que le solicitemos es necesaria para poder participar en este estudio y es obligatorio proporcionarla para poder garantizar el correcto desarrollo de este.

El Centro, el investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio según los plazos legales establecidos en la normativa. El promotor y el investigador durante al menos 25 años tras la finalización del estudio (según normativa de ensayos clínicos) y el centro durante el tiempo necesario para proporcionarle una adecuada asistencia (según normativa que regula la historia clínica).

¿Qué derechos tengo?

Con respecto a sus datos, tiene los siguientes derechos que podrá ejercer ante el investigador principal y/o centro:

Puede preguntar en cualquier momento qué datos se están guardando (derecho de acceso), quién los usa y con qué fin; puede solicitar una copia de sus datos personales para su propio uso.

Puede solicitar recibir una copia de los datos personales proporcionados por usted para transmitirlos a otras personas (portabilidad).
Puede corregir los datos personales proporcionados por usted y limitar el uso de datos que sean incorrectos (derecho de rectificación y supresión).
Puede oponerse al uso de sus datos personales o restringirlo (derecho de oposición).

En relación con los derechos sobre sus datos personales, le recordamos que existen algunas limitaciones con objeto de garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales del promotor y los requisitos de autorización de medicamentos. Si decide dejar de participar en el ensayo o retirar su consentimiento sobre el tratamiento de sus datos, no se podrán eliminar aquellos datos recogidos hasta ese momento. Debe saber que si decide retirar el consentimiento sobre el tratamiento de sus datos, podría determinar su cese en la participación en el ensayo.

Para proteger sus derechos, utilizaremos la menor cantidad posible de información. Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del Promotor o del Centro que considere que vulnera sus derechos en materia de protección de datos.

¿Con quién contacto?

Puede contactar con el delegado de protección de datos de su centro, o bien contactar con el delegado de protección de datos del promotor.

Datos de contacto del investigador principal (Promotor) o del delegado de protección de datos (DPD) del Centro o institución: DBO-DPD@osakidetza.eus
Datos de contacto del DPD del IIS Biocruces Bizkaia: dpd.Biocrucesbizkaia@osakidetza.eus

¿Cómo se comunicarán los resultados?

El promotor publicará los resultados del estudio a través del Registro Español de estudios clínicos y el EU Clinical trials register https://www.clinicaltrialsregister.eu /, y www.clinicaltrials.gov.

El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados, preferentemente, en revistas científicas antes de ser divulgados al público no sanitario, con independencia de las obligaciones de publicación del informe de los resultados en el Registro Español de estudios clínicos

(REec) y de lo establecido al respecto en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor, por o para su realización, y la fuente de financiación.
Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

Salvaguardas para la protección de sus datos personales

Se adoptarán las medidas de protección apropiadas para proteger los datos codificados durante y después del ensayo, entre ellas:
- El acceso a los datos codificados quedará limitado a personas sujetas a obligaciones de confidencialidad (incluida la obligación de no intentar volver a identificar a los pacientes ni descodificar los datos clínicos).
Los datos codificados se protegerán con medidas de seguridad para evitar su alteración, pérdida y accesos no autorizados y podrán aplicarse medidas adicionales que eviten la identificación.
- Se aplicará una evaluación de impacto de protección de datos para identificar y mitigar los posibles riesgos para la privacidad, en su caso, asociados a cada investigación científica.
- Los datos codificados no se compartirán con fines de comercialización directa ni para otros fines que no sean obligaciones legales o que no se consideren investigación científica de conformidad con la legislación vigente en materia de protección de datos. En particular, no se utilizarán para tomar decisiones sobre futuros servicios que se le pudieran ofrecer, como un seguro.

16.3 Anexo Resolución AEMPS

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD
agencia española de medicamentos y productos sanitarios
DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

Referencia: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: Unai Ortega Mera
GALDAKAO HOSPITAL, Labeaga Auzoa
48960 Galdakao (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorizacion del Ensayo clinico Nº EudraCT **2021-003245-38** y título **Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica**.

Promotor: Unai Ortega Mera
GALDAKAO HOSPITAL, Labeaga Auzoa
48960 Galdakao (España)

Fecha de solicitud válida: 10/11/2021

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de

* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.
Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) CSV: Y6BDCAK80B
Fecha de la firma: 08/03/2022
Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS:https://localizador.aemps.es

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fdo. Mª Jesús Lamas Díaz

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Fecha de la firma: 08/03/2022
Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS:https://localizador.aemps.es
CSV: Y6BDCAK90B

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

Anexo 16.4 Contrato BioBizkaia

biocruces bizkaia
osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria

Contrato para la realización de ensayos clínicos con medicamentos

Título: "Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica."
Código protocolo: OFA-GAL-21
Nº EudraCT: 2021-003245-38

En Barakaldo, a 31 de marzo de 2022,

I. Reunidos

De una parte D. Jon Guajardo Remacha, en calidad de Director Gerente de la **Organización Sanitaria Barrualde-Galdakao**, Centro sanitario Hospital Galdakao Usansolo y en representación de esa organización con domicilio en Barrio Labeaga, nº 46, con C.P. 48960, Galdakao (Bizkaia) y CIF nº S-5100023-J, (en adelante el **"Centro"**).

De otra parte, la ASOCIACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA BIOCRUCES BIZKAIA (en adelante **BIOCRUCES BIZKAIA**) con domicilio en Edificio Biocruces Bizkaia, Plaza Cruces, s/n, 48903 Barakaldo con CIF G95756334 e inscrita en el registro general de Asociaciones con número AS/B/18363/2014, representada en este acto por Dña. Mª Luz del Valle Ortega, con DNI 24407771X, que actúa en su condición de Directora de Gestión y Organización y Apoderada, conforme al poder otorgado en virtud de apoderamiento ante D. Juan Ignacio Bustamante Esparza, Notario del Ilustre Colegio del País Vasco, con residencia en Bilbao, en fecha 18 de julio de 2019, que consta con el Nº 2.336 de su Protocolo.

De otra D. Unai Ortega Mera en nombre (en adelante el "**Promotor e Investigador Principal**"), con NIF 14264350A y con domicilio, a efectos de notificaciones, en el Servicio *Anestesia y Reanimación* del Centro. Actúa en su propio nombre y representación.

Todas las partes se reconocen mutuamente la capacidad necesaria para el otorgamiento del presente documento.

II. Manifiestan

1. Que el Promotor-Investigador Principal tiene interés en realizar un ensayo clínico con medicamentos, cuyos datos de identificación se describen en el encabezado, y cuya finalidad y objeto se describe en los siguientes términos evaluar la eficacia de la anestesia

libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional basada en opiáceos respecto al control del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a una cirugía colorrectal laparoscópica.

2. Que, por su parte, el Investigador Principal-Promotor, desea ejercer las funciones que la normativa en vigor le atribuye.
3. Que Biocruces Bizkaia, tiene como fines fundacionales promover la investigación biomédica, epidemiológica, de salud pública y en servicios sanitarios; fundamentar científicamente los programas y políticas del sistema sanitario y potenciar de forma preferente la investigación traslacional, entendida como aquella investigación orientada a acelerar el traslado de los conocimientos científicos a la práctica clínica, según recomendaciones internacionales, en el ámbito territorial de Bizkaia, en virtud de convenios de colaboración con Osakidetza/SVS, en los que se le encomienda la gestión de la I+D+i que se desarrolle en su seno.
4. Que el Centro está dispuesto a desarrollar el Ensayo, en las condiciones acordadas por el Promotor y Biocruces Bizkaia, en lo que se refiere a la prestación de servicios sanitarios y a los aspectos materiales necesarios para su ejecución.

Por ello, y en cumplimiento de lo anterior, las partes celebran el presente Contrato para la realización de ensayo clínico (en adelante, también denominado el "**Contrato**"), en base a las siguientes.

III. Estipulaciones

1. Objeto

1.1. Constituye el objeto del presente Contrato el desarrollo, por cuenta y en nombre del Promotor del ensayo clínico con medicamentos identificado como "Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia libre de opiáceos frente a la anestesia balanceada tradicional en la cirugía colorrectal laparoscópica" con código *OFA-GAL-21* (en adelante, el "**Ensayo**"), que se llevará a cabo en las dependencias del Centro, bajo la dirección y responsabilidad del Investigador Principal y coordinado y gestionado por Biocruces Bizkaia.

1.2. El número estimado de pacientes a incluir será de *120* pacientes en este Centro.

1.3. El Promotor e Investigador Principal encarga de las labores de reclutamiento de los pacientes necesarios para el adecuado desarrollo del Ensayo. Estos pacientes, a los

que se vaya a someter al Ensayo, deberán ser seleccionados de acuerdo a los criterios y plazos recogidos en el Protocolo sin perjuicio de que las partes puedan ampliar el plazo previsto inicialmente.

2. Condiciones de realización.

2.1. Protocolo y Buena Práctica Clínica (BPC).

2.1.1. El Ensayo se ejecutará con sujeción a las condiciones y requisitos del protocolo que se acompaña a este Contrato como Anexo I (en adelante, el "**Protocolo**"), respetando la legislación vigente y las normas de BPC.

2.1.2. Las partes cumplirán con lo estipulado en el Protocolo, incluidas las enmiendas o modificaciones, de acuerdo con lo previsto en el artículo 26 del Real Decreto RD 1090/2015.

2.2. Inicio y duración del Ensayo

2.2.1. El inicio del Ensayo estará condicionado por la resolución de autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante AEMPS), el dictamen favorable emitido por un Comité Ético de Investigación con medicamentos (en adelante CEIm) del territorio nacional y la firma del presente Contrato por todas las partes.

2.2.2. La duración prevista del Ensayo será 36 meses y la vigencia de este contrato queda supeditada a la terminación del Ensayo según lo dispuesto en el Protocolo.

2.2.3. El calendario previsto del Ensayo en el centro se recoge en el Anexo II al Contrato.

2.2.4. El Promotor se compromete, en la mayor brevedad posible desde la obtención de la autorización de la AEMPS y del CEIm, a comunicarlo al Centro a través de Biocruces Bizkaia.

2.3. Modificaciones.

2.3.1. Cualquier modificación del Protocolo deberá ser acordada con el Promotor-Investigador Principal y deberá ser notificada o remitida para evaluación al CEIm y/o a la AEMPS, según proceda.

2.3.2. Cuando se trate de modificaciones que afecten a la ejecución del Ensayo en el Centro, como cambios del personal investigador, modificación de pruebas extraordinarias, cambios en la memoria económica o aspectos sustanciales, deberán ser comunicadas a Biocruces Bizkaia. Y se valorará si procede la realización de adaptaciones oportunas del Contrato y/o anexos al mismo mediante la correspondiente adenda

2.4. Normas ético legales.

El Ensayo se realizará con sujeción a la normativa vigente aplicable a la firma de este Contrato y durante su vigencia:

2.4.1. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités Éticos de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (en adelante, "RD 1090/2015").

2.4.2. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

2.4.3. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

2.4.4. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

2.4.5. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

2.4.6. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el 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 los datos personales y a la libre circulación de estos datos.

2.4.7. Se acuerda su realización conforme a los Principios recogidos en la Declaración de Helsinki en su última versión y de conformidad con las normas ICH (International Conference of Harmonization Guideline) para las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), así como con las normas deontológicas y a la legislación anticorrupción nacional e internacional, contenida en la Convención de la OCDE adoptada el 21 de noviembre de 1997, también recogida en la Ley de Prácticas Corruptas en el Extranjero (FCPA) que pueda ser aplicable a una o a todas las partes de este contrato .

2.4.8. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

2.5. Consentimiento informado.

2.5.1. El Ensayo se realizará con el máximo respeto a los derechos de los pacientes, informando a estos de manera clara y precisa del objeto del Ensayo y de las posibles consecuencias del mismo en su salud, de acuerdo con lo establecido en el capítulo II del RD 1090/2015. En particular, será necesario el estricto cumplimiento de las obligaciones sobre la obtención de consentimiento informado (artículo 4 del RD 1090/2015), y las que resulten aplicables según normativa de garantía de protección de los pacientes.

2.6. Acceso.

2.6.1. El CEIm correspondiente tendrá acceso en cualquier momento a la documentación relativa al Ensayo, necesaria para llevar a cabo el seguimiento de los ensayos clínicos establecido en la normativa reguladora, especialmente al consentimiento informado de los pacientes que participen en el mismo.

2.6.2. La Autoridad Sanitaria competente, el CEIm y los monitores/as y/o auditores/as designados por el Promotor podrán acceder, a efectos de verificar la exactitud y fiabilidad de los datos facilitados por el investigador principal acerca de los sujetos participantes en el Ensayo, a la información y documentación clínica que sobre los mismos esté en el Centro. Los/las monitores/as y/o auditores/as designados trabajarán de acuerdo a lo establecido en los artículos 39 y 40 del RD 1090/2015 y el Investigador Principal deberá garantizar que los monitores, auditores o CROs respetan las normas de confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del Estudio.

2.6.3. El Centro facilitará el acceso a estos datos al CEIm y a los inspectores de las autoridades sanitarias competentes

2.7. Publicación de resultados.

2.7.1. El Promotor-Investigador Principal está obligado a publicar los resultados del Ensayo en publicaciones científicas, sean estos positivos o negativos, y asumirá la responsabilidad de elaborar los informes finales o parciales, así como de comunicarlos a quien corresponda.

2.7.2. Cuando los resultados se presenten en reuniones o se publiquen en revistas científicas se respetará en todo caso el derecho de los autores o inventores a constar como tales. Asimismo, se hará mención del Centro, como lugar donde se ha realizado el Ensayo, y del Promotor que ha financiado el Ensayo.

2.7.3. La participación de los colaboradores como autores en publicaciones multicéntricas será determinado de acuerdo con la política del Promotor-Investigador Principal y los estándares de autoría generalmente aceptados.

2.7.4. Si el Ensayo fuese multicéntrico la publicación de los Resultados no se hará antes de los seis (6) meses de la primera publicación multicéntrica.

2.8. Confidencialidad y protección de datos

2.8.1. Las partes del Contrato se comprometen a que se trate la documentación, información, resultados y datos relacionados con el estudio conforme a su carácter confidencial y secreto, velando por la circulación restringida de dicha información y haciéndose responsables de que esta obligación sea cumplida por todas las personas que deban tener acceso a ella conforme a lo pactado en este Contrato. Se exceptuará de este compromiso de confidencialidad aquella información que: (i) la parte receptora conociere en el momento en que la parte divulgadora se la reveló;(ii) actualmente fuere, o posteriormente se convirtiere, en información conocida o disponible en general y ello no se hubiere producido por un acto u omisión de la parte receptora; (iii) se exigiere su divulgación por ley o por orden de un juzgado o tribunal o de la administración.

2.8.2. Las partes del Contrato se comprometen a que los datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el estudio se tratarán conforme a las previsiones establecidas en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la normativa que la desarrolla, así como por el 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 los 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) y de acuerdo a las especificaciones establecidas en el Anexo VII al presente contrato, Ley 2/2004, de 25 de febrero, de ficheros de datos de carácter personal de titularidad pública y de creación de la Agencia Vasca de Protección de Datos, así como la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y en especial se asegurarán de que los datos de carácter personal de pacientes que sean comunicados al Promotor

sean previamente disociados, de modo que la información que se obtenga de los mismos no pueda asociarse a una persona identificada o identificable.

3. Participantes

3.1. Participantes

3.1.1. Promotor-Investigador Principal

Datos de contacto:

Organización: Hospital Galdakao-Usansolo
Dirección: Labeaga Auzoa 48960, Galdakao (Bizkaia),
Persona de contacto: Dr. Unai Ortega Mera
Correo electrónico: UNAI.ORTEGAMERA@osakidetza.eus

3.1.2. Investigador Principal:

El Investigador Principal cuidará y garantizará que todos los participantes en el ensayo y, especialmente, los colaboradores cumplan fielmente con este contrato y sus anexos, habiendo sido informados suficientemente sobre el mismo.

En el supuesto de cese del Investigador Principal como personal del Centro o que, por cualquier otro motivo deje de participar en el Ensayo el Investigador Principal se compromete a proponer a un sustituto idóneo para asegurar la continuidad del Ensayo.

3.1.3. Colaboradores/as

3.1.3.1. Corresponderá al Investigador Principal la propuesta de los miembros del equipo investigador y del personal de apoyo al Ensayo. En este sentido, el Investigador Principal ha propuesto como investigadores colaboradores a los siguientes:

- D. Miguel Ángel Arzuaga Esquino, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo.
- Dª Sorkunde Telletxea Benguria, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo
- Dª Miren Zuriñe Lauzirika Jauregi, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo
- Dª Elisa Diez Castillo, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo
- Dª Iraia Ereño Orbea, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo

- Dª Saioa Riaño Onaindia, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo
- Dª Mª Pilar Romero Rojano, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo
- Dª Iratxe Gonzalez Larrabe, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo
- D. Peru Benito del Valle Sacristan, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo
- Dª Vanesa Martinez Cela, Servicio de Anestesia y Reanimación, H Galdakao-Usansolo

3.1.3.2 Farmacia:

- Dª María Olatz Ibarra Barrueta

3.1.3.3 Servicios colaboradores:

- D Vicente Portugal Porras, Servicio de Cirugía, H Galdakao-Usansolo
- D. Urko Aguirre Larracoechea, Unidad Docente de Investigación-Estadisitca, H Galdakao-Usansolo
- Dª. María Gascón Pérez, Unidad Docente de Investigación-Estadisitca, H Galdakao-Usansolo

3.1.4.Otro personal

3.1.4.1.Biocruces Bizkaia atendiendo a las necesidades del proyecto/estudio/ensayo expresadas por el Investigador/a Principal, podrá contratar a los profesionales y materiales necesarios. Para la contratación de personal se atendrá a los principios OTM (Open, Transparent, Merit) que dictan su procedimiento de contratación. Este procedimiento de contratación cumple con los requerimientos del sello HRS4R conseguido por la entidad en el año 2017.

3.1.5.Biocruces Bizkaia

Biocruces Bizkaia realizará la coordinación de tareas, gestión económica y administrativa para apoyar al Centro y al Investigador Principal en la correcta ejecución del Ensayo.

3.1.6.Monitor/a

biocruces bizkaia
osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria

Contrato para la realización de ensayos clínicos con medicamentos

El Promotor-Investigador Principal ha designado como monitor/a del Ensayo a personal de la Plataforma de Soporte de la Ejecución de la Investigacion Clinica (SEIC) del IIS-Biocruces Bizkaia (en adelante, el "**Monitor/a**"). En caso de modificación del monitor/a bastará una notificación del promotor a Biocruces Bizkaia.

4. Lugar de realización

4.1. El Ensayo deberá realizarse en Hospital Galdakao-Usansolo, en el Servicio de Anestesia y Reanimación.

4.2. El Centro pondrá a disposición de la ejecución del Ensayo los medios humanos, materiales, técnicos y organizativos necesarios incluidos en su actividad ordinaria para garantizar la ordinaria y correcta gestión y ejecución del Ensayo.

5. Suministro de los medicamentos y equipamiento extraordinario para la realización del Ensayo (NO APLICA)

5.1. Producto

Los medicamentos para la realización del Ensayo serán utilizados según la práctica clínica habitual. Los medicamentos utilizados para la realización del Ensayo, incluidos los de comparación, que se dispensarán de manera controlada y de conformidad con las directrices del Protocolo a través del Servicio de Farmacia del Centro.

5.2. Equipamiento

En el supuesto de precisarse equipamiento extraordinario para la realización del Protocolo, éste será adquirido e instalado por el promotor, con la autorización y supervisión del centro y de Biocruces Bizkaia (Anexo V). Asimismo, el Promotor responderá de sus gastos de mantenimiento mientras dure el estudio. A la finalización del protocolo, el Promotor retirará el equipamiento extraordinario a su costo.

6. Muestras biológicas para la realización del Ensayo (NO APLICA)

6.1. Cuando en el Ensayo se prevea la recogida de muestras biológicas se deberá informar al posible participante de lo previsto en relación con el uso futuro de las muestras. De acuerdo con el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, las muestras podrán destruirse después de finalizado el Ensayo, incorporarse a una

colección o a un Biobanco autorizado. En los dos últimos casos se informará del Biobanco o de la persona responsable de la colección, así como de la ubicación donde serán custodiadas las muestras.

6.2. Con el objetivo de garantizar criterios legales, éticos y de calidad, cuando el Ensayo requiera la utilización de muestras biológicas, el Biobanco Vasco para la Investigación – O+EHUN, podrá ser la herramienta utilizada para su gestión conforme a sus procedimientos normalizados de funcionamiento.

7. Aspectos económicos del Ensayo (Anexo III). (NO APLICA)

7.1. Biocruces Bizkaia facturará al Promotor por todos los costes que ocasione el Ensayo, salvo por la compensación al equipo investigador, (si no existiera indicación expresa del Investigador Principal) y el pago a pacientes. Los aspectos económicos serán detallados en la memoria económica que figura en el Anexo III al contrato, como parte inseparable del mismo. Incluirá, por tanto:

7.1.1. Gastos por gestión del Contrato. (Se facturarán a través de Biocruces Bizkaia)

Se establece la cantidad de 0 € + IVA a abonar por gestión del Contrato y se realizará el pago contra la presentación de la factura pertinente, de forma paralela a la gestión del Contrato. En los ensayos multicéntricos se realizará un único pago por este concepto cuando los contratos de todos los centros se gestionan al mismo tiempo. Si se trata de ampliaciones de centro posterior a la gestión inicial, el pago se realizará de forma paralela a la gestión del nuevo contrato. La cuantía de los importes se calculará según la tabla publicada por BIOEF y por Biocruces Bizkaia. (Tabla I del ANEXO III).

7.1.2. Los gastos de ejecución del Ensayo (Se facturarán a través de Biocruces Bizkaia). Se hace efectiva la cantidad de 0 €, más obligaciones fiscales, por paciente completo y evaluable, todo lo cual incluye al menos los siguientes conceptos:

- Costes directos extraordinarios, considerando como tales, aquellos gastos que no se hubieran producido de no haber participado el paciente en el Ensayo, como por ejemplo controles adicionales analíticos o radiológicos, visitas adicionales o específicas de otros especialistas, etc. (Tablas II y IV del Anexo III).
- Compensación de costes de farmacia por su intervención en la recepción, almacenaje y control relativo a la gestión de los medicamentos, así como

en el seguimiento y supervisión de las órdenes de dispensación. (Tablas II y VI del Anexo III y Anexo IV)

- Compensación al Biobanco Vasco para la Investigación O+EHUN por el procesamiento, almacenaje y cesión de las muestras utilizadas en este Ensayo (Tabla V del Anexo III).
- Compensación por la dedicación de los profesionales sanitarios y otros recursos estructurales del Centro, estratificados en visitas realizadas o pacientes con el seguimiento concluido (pacientes concluidos).

7.1.3. Compensación a los pacientes: cuando proceda, el Promotor abonará a los pacientes el importe presupuestado en la memoria económica, a través del equipo investigador. (Tabla VII Anexo III).

7.2. Biocruces Bizkaia distribuirá los ingresos de la siguiente forma:

7.2.1. Un 10% del total del Ensayo se asignará a Biocruces Bizkaia para sufragar los gastos que ocasione la gestión de la ejecución del mismo.

7.2.2. Los costes extraordinarios, compensación por costes de farmacia y Biobanco, serán facturados por Biocruces Bizkaia y destinados a sufragar los gastos correspondientes.

7.2.3. El resto de costes se distribuirá de la siguiente manera:

- Un 30% se asignará al Centro investigador para promover la investigación. (Tabla III del Anexo III).
- Un 70% se asignará al equipo investigador. (Tabla III del Anexo III).

7.2.4. En aquellos Estudios que por su dimensión o por considerarse un área de especial interés o repercusión para Sistema Sanitario de la Comunidad Autónoma Vasca, en la negociación del contrato, Biocruces Bizkaia se reserva la potestad de adecuar o ajustar la distribución de cargas y cuantías facturables.

7.3. Otros aspectos económicos del Ensayo:

7.3.1. Según los requerimientos del Ensayo, en los casos en los que fuese necesario el Promotor deberá contemplar en la memoria económica los gastos originados por personal ajeno al Centro y los gastos por diagnóstico y procesos terapéuticos a realizar en otras instituciones.

7.3.2. El promotor podrá contratar los servicios de Biocruces Bizkaia, para la tramitación administrativa del Ensayo, el pago de los gastos directos por compra de equipos, compensaciones al personal ajeno al Centro, análisis y exploraciones complementarias por otras instituciones.

7.3.3. Formas de pago

El cálculo del grado de realización del Ensayo a efectos de facturación se notificará a Biocruces Bizkaia trimestralmente por el promotor y paralelamente por el Investigador Principal, para que Biocruces Bizkaia pueda emitir las facturas correspondientes, habiendo contrastado los datos.

El Promotor hará efectivo el pago de la factura emitida por Biocruces Bizkaia en el plazo máximo de treinta (30) días desde la fecha de emisión de cada factura, en el número de cuenta que Biocruces Bizkaia designe.

8. Obligaciones

8.1. Serán de cuenta del Promotor cuantas obligaciones le sean exigibles en cumplimiento del RD 1090/2015, y será también su responsabilidad la obtención de los permisos necesarios, tanto ante el CEIm, como ante la AEMPS, con carácter previo al inicio del Ensayo.

8.2. El Investigador Principal ejecutará el Ensayo, en los términos del artículo 41 del RD 1090/2015 y de conformidad con lo establecido en el Protocolo.

8.3. El Centro facilitará en sus instalaciones el cumplimiento de las funciones de los profesionales que deban participar en la ejecución del Ensayo, en particular, las del Investigador Principal, el Monitor, y demás personal investigador.

8.4. Biocruces Bizkaia será responsable de la gestión económica y administrativa de los fondos para el desarrollo del Ensayo.

9. Titularidad y explotación de los Resultados

9.1. Los datos, resultados, descubrimientos, invenciones, así como todos los derechos de propiedad industrial o intelectual sobre ellos, inclusive know-how, realizados, obtenidos o desarrollados durante el Ensayo por el Investigador Principal, el resto de los miembros del equipo investigador, sus colaboradores y cualquier otra persona

implicada en el desarrollo del Ensayo (en adelante, los "**Resultados**") serán de la exclusiva propiedad del Promotor.

9.2. El Centro está obligado a proporcionar al Promotor-Investigador Principal toda la información relativa a los Resultados, así como a respetar su carácter confidencial y a colaborar con el Promotor-Investigador Principal en cuantos actos y trabajos sean precisos para hacer efectivos los derechos sobre tales Resultados, todo ello sin perjuicio de las estipulaciones acordadas en el punto 2.7.

9.3. Biocruces Bizkaia incluirá en los contratos que celebre con el resto de personas o entidades necesarias para la adecuada ejecución del Ensayo, una cláusula que salvaguarde los derechos del Promotor en relación con los Resultados.

9.4. El Promotor podrá explotar libremente los Resultados, sin más obligaciones que la de respetar el derecho de los autores o inventores a ser reconocidos como tales.

10. Seguro

10.1. El Promotor-Investigador Principal, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 9.2 del RD 1090/2015, acredita haber suscrito una póliza de responsabilidad civil con la compañía SOCIETE HOSPITALIERE D'ASSURANCES MUTUELLES (Sham) con el número: 162564, que está vigente al estar el Promotor al corriente de pago de sus primas. Esta Póliza deberá cubrir todos los daños y perjuicios que se puedan originar a los pacientes como consecuencia de su participación en el Ensayo, así como las responsabilidades del Promotor, del Equipo de Investigación, del Centro y de Biocruces Bizkaia, de acuerdo a la normativa.

10.2. En el caso de ensayos clínico s de bajo nivel de intervención se tendrá en cuenta lo dispuesto en el artículo 9.4 del RD 1090/2015

10.3. Si en este ensayo clínico el Promotor e Investigador Principal son la misma persona se aplicará lo dispuesto en el artículo 9.5 del RD 1090/2015.

11. Suspensión del Ensayo

11.1. El Ensayo podrá suspenderse en los siguientes casos:

11.1.1. Si de los datos disponibles se infiere que no es seguro o justificado seguir administrando el fármaco de Ensayo y/o el fármaco comparativo o el placebo a los pacientes.

11.1.2. Por incumplimiento de las obligaciones que competen a las partes conforme al presente contrato, si dicho incumplimiento no hubiera sido subsanado por la parte incumplidora, en un plazo de 15 días, a contar desde la recepción de una comunicación escrita en la que la parte cumplidora le requiera el cumplimiento de dichas obligaciones.

11.1.3. Si el cumplimiento del Protocolo es deficiente o los datos son incompletos o inexactos de una forma reiterada.

11.1.4. Por acuerdo mutuo entre todas las partes contratantes, que deberá establecerse por escrito.

11.2. El Promotor-Investigador Principal del Ensayo se reserva el derecho de interrumpir la inclusión de pacientes en cualquiera de los siguientes casos:

11.2.1. Si se alcanza el número total de pacientes que tiene que incluirse en el Ensayo por los diferentes investigadores que participan en el mismo cuando se trate de un ensayo multicéntrico.

11.3. La finalización de este Contrato y del Ensayo en marcha, requerirá discusión y coordinación para garantizar la seguridad del paciente, la continuidad del tratamiento y el cumplimiento de la normativa legal vigente aplicable a la materia.

11.4. En cualquiera de estos casos se elaborará un informe que será firmado por las partes, en el que se expongan los motivos de la suspensión del Ensayo.

11.5. En caso de finalización anticipada del Ensayo, el Promotor pagará solamente las visitas que hayan sido realizadas hasta la fecha de finalización anticipada, salvo, los pacientes que deban abandonar el estudio por un efecto adverso atribuible o derivado del ensayo, y no previsto en el protocolo En estos casos, el promotor abonará las visitas generadas por dicho efecto adverso hasta que éste se resuelva o estabilice. (No Aplica).

11.6. En el caso de pacientes que abandonan por otras razones, la cantidad a abonar se calculará en proporción a las visitas realizadas.

12. Régimen jurídico aplicable y jurisdicción

12.1. Las disposiciones del presente Contrato se regularán e interpretarán de acuerdo con la normativa aplicable en materia de ensayos clínicos y en especial de acuerdo con lo dispuesto en el RD 1090/2015.

12.2. En caso de controversia sobre la interpretación o cumplimiento del presente Contrato, las partes, con renuncia expresa a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles, se someten a la jurisdicción de los juzgados Vitoria-Gasteiz, sede de Osakidetza.

12.3. En caso de existir versión en otro idioma del presente contrato, prevalecerá la versión en castellano para todas las partes.

Y en conformidad de todo lo antedicho, y para que así conste, suscriben el presente documento.

Por Biocruces Bizkaia:

Dña. Mª Luz del Valle Ortega

24407771X MARIA LUZ DEL VALLE (R: G95756334) Firmado digitalmente por 24407771X MARIA LUZ DEL VALLE (R: G95756334) Fecha: 2022.04.04 09:35:27 +02'00'

Por el Promotor-Investigador Principal:

D. Unai Ortega Mera

Y aceptando el compromiso de los términos que aparecen en el presente contrato:

Por el Centro:

D. Jon Guajardo Remacha