

Tomás Alberto Sanjuán Villarreal

# Insomnio, somnolencia diurna y fatiga inducida por anestésicos

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Borque Martín, José Luis

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

ISBN 978-84-617-5929-3



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

# INSOMNIO, SOMNOLENCIA DIURNA Y FATIGA INDUCIDA POR ANESTÉSICOS

Autor

Tomás Alberto Sanjuán Villarreal

Director/es

Borque Martín, José Luis

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016





**Facultad de Medicina**

**Departamento de Cirugía, Obstetricia y  
Ginecología**

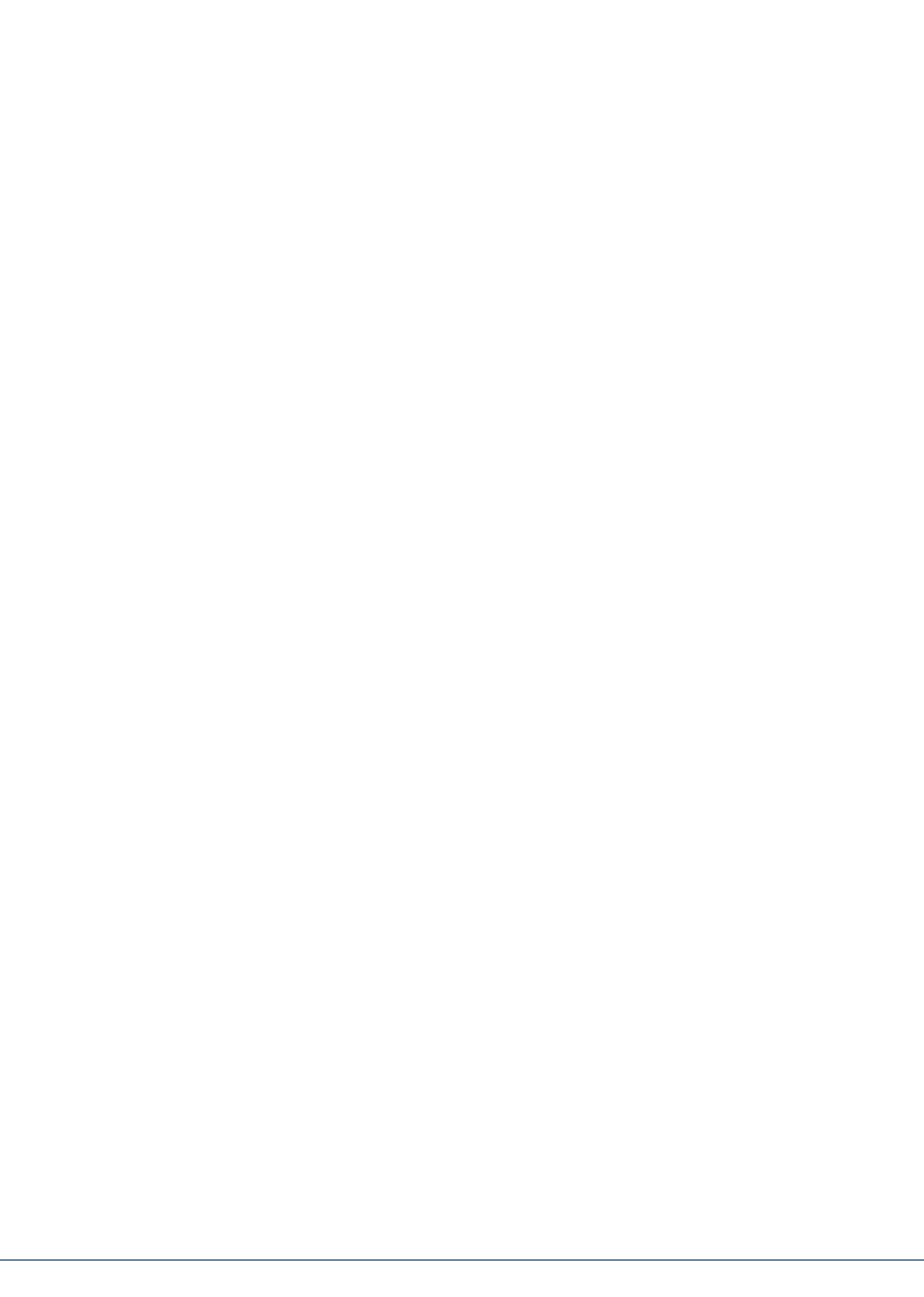
**TESIS DOCTORAL**

**Insomnio, somnolencia diurna y fatiga  
inducida por anestésicos**

Zaragoza, marzo de 2016

**T. Alberto Sanjuán Villarreal**

---



*“El alborear de la razón y del sentido crítico marcan de ordinario  
el ocaso del sueño y anuncian el próximo despertar”*

*Don Santiago Ramón y Cajal*



**D. JOSÉ LUIS BORQUE MARTÍN**, Doctor en Medicina y Cirugía, FEA en Anestesiología y Reanimación del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesor asociado de la Universidad de Zaragoza.

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: **“INSOMNIO, SOMNOLENCIA DIURNA Y FATIGA INDUCIDA POR FÁRMACOS ANESTÉSICOS”** realizado por **D. Tomás Alberto Sanjuán Villarreal**, se ha realizado bajo mi dirección, planteando unos objetivos adecuados, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés.

Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios necesarios.

Y para que conste, firmo el presente en Zaragoza, a 29 de febrero de 2016.

Fdo. Dr. D. José Luis Borque Martín



## Agradecimientos

- A mis padres, Merche y Tomás. Jamás os podré agradecer de forma suficiente vuestro apoyo incondicional, vuestro cariño sin límite, las enseñanzas vitales, la complicidad, el saber encontrar el equilibrio perfecto entre permisividad y disciplina,... Vamos, gracias por absolutamente todo. También agradecer a vuestros padres, mis abuelos Teo, Feli, Juan y Carmelo, el haber sido ejemplo de vida
- A M<sup>a</sup> Pilar Cardos (mi “Mapi”), por aguantarme todo este tiempo. Eres un ejemplo de paciencia, en las innumerables veces que no me aguanto ni a mismo: durante la carrera, en la preparación MIR, las oposiciones, y, por qué no decirlo, durante la elaboración de esta tesis. Siempre has sido el regazo de calma. Contigo a mi lado el discurrir vital es mucho más fácil. Por todo lo que hemos vivido juntos y por lo que nos queda por vivir, gracias. No olvides que tú también formas parte de esta tesis, no solo por aguantarme, que también, sino por tu asesoramiento lingüístico y estilístico, un lujo.
- A mi hermana Anica, que suerte tuve de crecer y hacerme adulto contigo, no puedo imaginarme nadie mejor. Eres mi “muy mejor amiga”, cada vez que hablo contigo me enseñas algo. También a Manuel, por cuidarte y por enseñarme que la familia va más allá que la sangre. Y a los dos juntos, Ana y Manuel, por regalarme esa joya que me vuelve loco, mi sobrino Daniel.
- A José Luís Borque, no sólo por acceder a dirigirme la tesis y hacerlo como lo has hecho: has sabido entender mis inquietudes, lo que quería reflejar, has sabido darme sedal y quitármelo,...Gracias también por ser amigo y buen compañero.
- Al Servicio de Anestesiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, a todo el personal y en especial a su jefa, M<sup>a</sup> Victoria Moral. Con vosotros empecé a caminar en este maravilloso mundo de la anestesiología, siempre seréis mi *alma mater*.
- Al Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza), sitio donde he crecido como anestesiólogo y espero seguir haciéndolo. Gracias a todo el personal y en especial a su jefe, Salvador Laglera Trébol, por permitirme volver al terruño y hacer que nunca me sintiera un extraño en “la Casa Grande”. Asimismo, quiero destacar mi gratitud hacia los compañeros de la Unidad de Anestesia Cardiorácica (Blanca, María, Lucía, Luisa, Irene, Borja, Nacho, Jorge y Pedro), ellos saben el porqué, gracias.
- A todo aquel que lea, aunque solo sean unas palabras, de este trabajo, que el tiempo dará o quitará razón. Gracias, porque el hambre de conocimiento nos hace continuar andando.



## Índice

Índice de tablas .....	13
Índice de imágenes .....	14
Índice de abreviaturas .....	16
<b>I.-INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>17</b>
1- Introducción histórica .....	19
1.1.- El estudio de los ritmos biológicos .....	19
1.1.- El estudio del sueño .....	22
2- El sueño .....	26
2.1- Regulación neuroanatómica del sueño .....	26
2.2- Regulación humoral del sueño .....	29
2.3.- Estructura funcional del sueño .....	31
2.4.- Técnicas clínicas del estudio del sueño .....	32
3.- La anestesia (general) .....	37
3.1- Mecanismos de acción del propofol .....	38
3.2.- Mecanismos de acción del sevoflurano .....	39
3.3- Comparación entre el sueño y la anestesia .....	40
4.-Cronobiología.....	41
4.1- Cronofarmacología .....	42
4.2- Cronobiología y anestesiología .....	44
5.- Interferencia de los ritmos circadianos por fármacos anestésicos .....	47
5.1-Efectos perturbadores de la anestesia sobre el ciclo sueño-vigilia .....	48
<b>II.- HIPÓTESIS</b> .....	<b>51</b>
<b>III- OBJETIVOS</b> .....	<b>55</b>
<b>IV.- JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>59</b>
1.- Justificación teórica .....	61
2.- Justificación metodológica.....	61
3.- Justificación práctica.....	62
<b>V.- METODOLOGÍA</b> .....	<b>63</b>
1.- Metodología clínica.....	65
1.1.-Diseño del estudio .....	65
1.2.- Ámbito .....	65

1.3.- Población y periodo de estudio.....	66
1.4.- Tamaño muestral .....	66
1.5.- Criterios de inclusión/exclusión .....	66
1.6.- Selección de pacientes .....	68
1.7.- Diseño del cuestionario .....	68
1.8.- Recogida de datos .....	71
1.9.-Protocolo asistencial .....	71
1.10.- Variables.....	72
2.-Metodología estadística .....	78
2.1.- Análisis estadístico .....	78
2.2.- Control de sesgos .....	79
2.3.- Factores de confusión .....	80
3.- Cronograma.....	80
<b>VI- RESULTADOS.....</b>	<b>83</b>
1.- Datos sociodemográficos .....	85
1.1.- Edad.....	85
1.2.- Situación laboral.....	86
2.- Antecedentes médicos.....	86
2.1- ASA .....	86
2.2.- Antecedentes de interés .....	87
2.3- Tratamientos de interés .....	87
3.- Perioperatorio .....	88
3.1.- Premedicación.....	88
3.2.- Tipo de anestesia.....	88
3.3.- Hora de la intervención .....	89
4.- Escala de insomnio de Epworth .....	89
4.1.- Resultado del global .....	89
4.2.- Resultados por ítems.....	92
5.- Escala de somnolencia diurna de Epworth .....	100
5.1- Resultado global .....	100
5.2.- Resultados por ítem .....	103
6.- Escala de fatiga de Krupp .....	112
6.1- Resultado global .....	112
6.2.- Resultados por ítem .....	115

7. Dolor y descanso .....	125
8.- Satisfacción .....	126
9.- Relación entre insomnio, somnolencia y fatiga.....	127
10.- Relación del tipo de anestesia con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatoria .....	127
11.- Relación entre la hora de intervención y eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatorias.....	127
12.- Relación de antecedentes de interés con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatorias.....	128
<b>VII- DISCUSIÓN .....</b>	<b>129</b>
1.- Características sociodemográficas de la población .....	131
2.- Características médicas de la población .....	131
2.1.- Escala ASA .....	131
2.2.- Antecedentes de interés.....	131
3.- Perioperatorio.....	132
3.1.- Medicación de interés .....	132
3.2.- Premedicación .....	132
3.3.- Tipo de anestesia .....	133
3.4.- Hora de intervención .....	133
4.-Escala de insomnio de Epworth.....	133
4.1.- Resultados globales .....	133
4.2.- Resultados por ítem.....	134
5.- Escala de somnolencia diurna de Epworth.....	136
5.1 Resultados globales.....	136
5.2.- Resultados por ítem.....	137
6.- Escala de fatiga de Krupp.....	138
6.1 Resultados globales.....	138
6.2.- Resultado por ítem .....	139
7.- Dolor y descanso.....	141
8.- Satisfacción .....	142
9.- Relación entre insomnio, somnolencia y fatiga.....	142
10.- Relación del tipo de anestesia con eventos insomnio, somnolencia y fatiga post-anestesia .....	142
11.- Relación hora de la intervención con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatorios .....	143

12.- Relación de antecedentes de interés con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatoria.....	143
13.- Limitaciones del estudio.....	143
<b>VIII.- CONCLUSIONES</b> .....	145
<b>IX.- ANEXOS</b> .....	149
ANEXO Ia: Ficha técnica del Propofol .....	151
ANEXO Ib: Ficha técnica Sevoflurano .....	161
Anexo II: Aprobación del CEICA.....	173
Anexo III: Autorización de la Comisión de Investigación del sector II.....	175
Anexo IV: Hoja de recogida de datos.....	177
Anexo V: Hoja de información al paciente y consentimiento informado .....	183
Anexo VI: Protocolo de actuación en CSI .....	185
<b>X.- BIBLIOGRAFÍA</b> .....	189

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.-</b> Escala de insomnio de Epworth .....	35
<b>Tabla 2.-</b> Escala de somnolencia diurna de Epworth.....	36
<b>Tabla 3.-</b> Escala de intensidad de fatiga de Krupp.....	37
<b>Tabla 4.-</b> Acción del propofol y del sevoflurano sobre diferentes tipos de receptor.....	39
<b>Tabla 5.-</b> Clasificación ASA.....	67
<b>Tabla 6.-</b> Nivel de sedación. escala de Ramsay.....	68
<b>Tabla 7.-</b> Cuestionario breve de dolor .....	70
<b>Tabla 8.-</b> Variables recogidas.....	77
<b>Tabla 9.-</b> Principales estadísticos de la escala de insomnio de Epworth.....	89
<b>Tabla 10.-</b> Significación estadística de la comparación entre las puntuaciones de la escala de insomnio de Epworth .....	90
<b>Tabla 11.-</b> Significaciones estadísticas entre las diferencias en el mismo grado de insomnio en las diferentes observaciones.....	91
<b>Tabla 12.-</b> Estadísticos y significación estadística por pares para las preguntas del test de insomnio de Epworth.....	99
<b>Tabla 13.-</b> Principales estadísticos del resultado de la escala de insomnio de Epworth .....	100
<b>Tabla 14.-</b> Significación estadística entre las puntuaciones de la escala de somnolencia de Epworth .....	101
<b>Tabla 15.-</b> Significaciones estadísticas entre las diferencias en el mismo grado de somnolencia en las diferentes observaciones .....	102
<b>Tabla 16.-</b> Estadísticos y significación estadística por pares para las preguntas del test de somnolencia diurna de Epworth .....	111
<b>Tabla 17.-</b> Principales estadísticos para el test de Krupp.....	112
<b>Tabla 18.-</b> Significación estadística entre las puntuaciones de la escala de fatiga de Krupp. ....	113
<b>Tabla 19.-</b> Significaciones estadísticas entre las diferencias en los paciente con fatiga en las diferentes observaciones.....	114
<b>Tabla 20.-</b> Estadísticos y significación estadística por pares para los ítems de la escala de fatiga de Krupp .....	124
<b>Tabla 21.-</b> Significación estadística entre las preguntas del test de dolor y los eventos a estudio..	126
<b>Tabla 22.-</b> Significación para la relación entre los eventos insomnio, somnolencia diurna y fatiga. ....	127
<b>Tabla 23.-</b> Significaciones para tipo de anestesia y evento. ....	127
<b>Tabla 24.-</b> Relación hora de intervención-evento. ....	128
<b>Tabla 25.-</b> Relación antecedentes de interés-evento.....	128

**Índice de imágenes**

**Fig. 1.-** Reloj floral de Linneo .....20

**Fig. 2.-** Silla de Sanctorius .....21

**Fig. 3.-** Portada del *Regimen Salutatis Salernitanum* de Arnau de Vilanova .....24

**Fig. 4.-** Libro publicado por von Economo sobre la encefalitis letárgica y sus secuelas.....25

**Fig. 5.-** Sistema de regulación sueño-vigilia .....28

**Fig. 6.-** Localización anatómica de la formación reticular.....28

**Fig. 7.-** Melatonina .....29

**Fig. 8.-** Modulación de la secreción de melatonina según las condiciones de luz .....30

**Fig. 9.-** Prostaglandina E2.....30

**Fig. 10.-** Adenosina .....31

**Fig. 11.-** Estructura molecular del propofol.....38

**Fig. 12.-** Estructura molecular del sevoflurano. ....39

**Fig. 13.-** Cálculo del tamaño muestral.....66

**Fig. 14.-** Cronograma.....81

**Fig. 15.-** Distribución de la edad en la muestra .....85

**Fig. 16.-** Distribución de la situación laboral en los pacientes de la muestra.....86

**Fig. 17.-** Distribución de la clasificación ASA (en pac.).....86

**Fig. 18.-** Antecedentes de interés .....87

**Fig. 19.-** Distribución de los tratamientos de interés seguidos por los pacientes. ....87

**Fig. 20.-** Premedicación.....88

**Fig. 21.-** Tipo de anestesia.....88

**Fig. 22.-** Hora de intervención.....89

**Fig. 23.-** Evolución temporal de los estadísticos de la puntuación total de la escala de Epworth....90

**Fig. 24.-** Comparaciones de las puntuaciones en el test de insomnio de Epworth.....90

**Fig. 25.-** Evolución de número de pacientes observados según grado de insomnio a lo largo de las observaciones.....91

**Fig. 26.-** Distribución de las respuestas a Preg. 1: ¿Cómo consideras la calidad de tu sueño?.....92

**Fig. 27.-** Distribución de las respuestas a Preg. 2: ¿Cuántos minutos le cuesta dormirse una vez que decide ir a dormir?.....93

**Fig. 28.-** Distribución de las respuestas a Preg. 3: ¿Cuántas veces se despierta a lo largo de la noche? .....94

**Fig. 29.-** Distribución de las respuestas a Preg. 4: ¿Cuántas horas completas duerme a lo largo de la noche? .....95

**Fig. 30.-** Distribución de las respuestas a Preg. 5: ¿Siente sueño durante el día?.....96

**Fig. 31.-** Distribución de las respuestas a Preg. 6: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar productos de venta libre para poder dormir durante este periodo? .....97

**Fig. 32.-** Distribución de las respuestas a Preg.7: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar medicación bajo prescripción para poder dormir durante este periodo? .....98

**Fig. 33.-** Gráfico de la evolución temporal de los estadísticos de los resultados de la escala de somnolencia de Epworth.....100

**Fig. 34.-** Comparaciones de las puntuaciones en el test de somnolencia diurna de Epworth.....101

**Fig. 35.-** Evolución de número de pacientes según grado de somnolencia a lo largo de las observaciones.....101

<b>Fig. 36.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 1: Probabilidad de tener sueño sentado y leyendo .....	103
<b>Fig. 37.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 2: Probabilidad de tener sueño viendo la televisión .....	104
<b>Fig. 38.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 3: Probabilidad de tener sueño sentado inactivo en un lugar público .....	105
<b>Fig. 39.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 4: Probabilidad de tener sueño como pasajero de un coche en un viaje de una hora .....	106
<b>Fig. 40.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 5: Probabilidad de tener sueño estirado para descansar al mediodía.....	107
<b>Fig. 41.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 6: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado y hablando con otra persona.....	108
<b>Fig. 42.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 7: Probabilidad de tener sueño estando sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol .....	109
<b>Fig. 43.-</b> Distribución de las respuestas a Preg. 8: Probabilidad de que le provoque sueño estar en un coche estando parado por el tránsito unos minutos .....	110
<b>Fig. 44.-</b> Evolución de los principales estadísticos de la escala de Krupp.....	112
<b>Fig. 45.-</b> Comparaciones de las puntuaciones en el test de fatiga de Krupp .....	113
<b>Fig. 46.-</b> Evolución de número de pacientes con fatiga a lo largo del estudio .....	113
<b>Fig. 47.-</b> Puntuaciones al ítem 1 del test de Krupp: “Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado”.....	115
<b>Fig. 48.-</b> Puntuaciones al ítem 2 del test de Krupp: “El ejercicio me produce fatiga”.....	116
<b>Fig. 49.-</b> Puntuaciones al ítem 3 del test de Krupp: “Me fatigo fácilmente”.....	117
<b>Fig. 50.-</b> Puntuaciones al ítem 4 del test de Krupp: “La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico”.....	118
<b>Fig. 51.-</b> Puntuaciones al ítem 5 del test de Krupp: “La fatiga me produce con frecuencia problemas”.....	119
<b>Fig. 52.-</b> Puntuaciones al ítem 6 del test de Krupp: “La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado” .....	120
<b>Fig. 53.-</b> Puntuaciones al ítem 7 del test de Krupp: “La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades”.....	121
<b>Fig. 54.-</b> Puntuaciones al ítem 8 del test de Krupp: “La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan”.....	122
<b>Fig. 55.-</b> Puntuaciones al ítem 9 del test de Krupp: “La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social” .....	123
<b>Fig. 56.-</b> Distribución de respuestas al cuestionario de dolor .....	125
<b>Fig. 57.-</b> Distribución de las respuestas a la preguntas de satisfacción.....	126
<b>Fig. 58.-</b> Distribución horaria de las intervenciones.....	127

## Índice de abreviaturas

- **ADP:** Adenosín difosfato.
- **AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos.
- **AM:** *Ante meridiem*, antes del mediodía
- **AMPc:** Adenosín monofosfato cíclico.
- **ATP:** Adenosín trifosfato.
- **AUC:** *Area under the curve*, área bajo la curva.
- **C<sub>max</sub>:** Concentración máxima.
- **CEICA:** Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón.
- **COX:** Ciclooxigenasa.
- **DSIP:** Péptido delta inductor del sueño.
- **ECG:** Electrocardiograma.
- **EEG:** Electroencefalograma.
- **EMG:** Electromiograma.
- **EOG:** Electrooculograma.
- **fRNM:** Resonancia nuclear magnética funcional.
- **GABA:** Ácido gamma-amino-butírico.
- **h:** Horas.
- **IL:** Interleucina.
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo.
- **NMDA:** N-metil-D-Aspártico.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones.
- **PM:** *Post meridiem*, posterior al mediodía.
- **PGD y PGE:** Prostaglandina D y Prostaglandina E.
- **POVL:** Área o núcleo preóptico ventrolateral del tálamo.
- **REM:** *Rapid eye movement*, movimiento ocular rápido.
- **SFC:** Síndrome de fatiga crónica.
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud.
- **SAOS/SAHOS:** Síndrome de apnea (hipoapnea) obstructiva del sueño.
- **t<sub>max</sub>:** Tiempo máximo.
- **T<sub>1/2</sub>:** Semivida plasmática.

# **I.-INTRODUCCIÓN**



## 1- Introducción histórica

### 1.1.- El estudio de los ritmos biológicos

El conocimiento de la periodicidad de los fenómenos naturales y ambientales data de épocas muy primitivas de la historia de la humanidad. La variación periódica de los fenómenos biológicos en la salud y en la enfermedad ocupaba un lugar muy importante en las doctrinas médicas de la antigüedad. Estos conceptos fueron recogidos y ampliados con observaciones propias de los naturalistas, escritores y poetas griegos<sup>1,2</sup>. Así, por ejemplo, en el siglo VII a. C. el poeta griego Arquíloco de Paros menciona la existencia de estos ciclos haciendo alusión a un eclipse de sol que tuvo lugar en el año 648 a. C.<sup>3</sup>. De la misma manera, Hipócrates (460-370 a. C.), el llamado Padre de la Medicina (y también de la cronobiología), basándose en la observación y la experiencia, relacionó el ritmo de aparición de ciertas enfermedades con las estaciones del año, con el momento del día y con la edad de las personas<sup>1,3</sup>, y así lo hizo constar en sus *Aforismos*, como el aforismo XII de la sección I<sup>4</sup>: “La especie de enfermedad, la estación del año y la sucesión periódica de los accesos, ya sean diarios, ya un día sí y otro no, ya en mayores intervalos, darán a conocer la gravedad de la dolencia”.

Menciona también la Biblia, en el libro del Eclesiastés (de datación incierta, pero en el canon judío desde s. I d. C.), una alusión a la importancia del tiempo en la vida de los hombres: “Todo tiene su momento oportuno; hay un tiempo para todo lo que se hace bajo el cielo: un tiempo para nacer, y un tiempo para morir; un tiempo para plantar, y un tiempo para cosechar; un tiempo para...”.

En el año 325 a.C. Andróstenes de Tasos realiza una de las primeras descripciones de ritmos biológicos, describiendo el movimiento periódico de las hojas del *Tamarindus indicus*<sup>5,6</sup>. Hechos como la reproducción estacional de los animales, la migración de las aves, la hibernación de algunos animales, fenómenos todos ellos cotidianos para el hombre, fueron inicialmente considerados como simples consecuencias de la acción de factores externos y astronómicos (Ej. La salida del sol). De acuerdo con esta opinión, que permaneció durante siglos, el medio ambiente imponía su rutina a los seres vivos. Es decir, era un proceso pasivo del tipo causa-efecto, en el cual un factor que era el “desencadenante” producía la respuesta en el individuo<sup>7</sup>.

Sin embargo, esta creencia se mantuvo hasta 1729 cuando Jean Jacques Dortous de Mairan (1678-1771), realizó el primer experimento en cronobiología. Éste colocó unas plantas de *Mimosa pudica*, también llamadas heliotropas (“que se mueven mirando al sol”), en oscuridad continua durante varios días. Observó que seguían moviéndose de la misma manera que aquellas que se encontraban al aire libre. Su trabajo paso desapercibido por la comunidad científica hasta pasados 30 años<sup>6</sup>. Coetáneo de Dortous de Mairan fue, Carolus Linneo, que diseñó un reloj con el cual se podía saber la hora observando la apertura de las flores (Fig. 1).



Fig. 1.- Reloj floral de Linneo (Licencia Wikimedia commons).

En 1832, Agustín Pyrame de Candolle (1778-1841) añade una segunda evidencia de la naturaleza endógena de los ritmos biológicos, cuando demuestra que bajo condiciones constantes el periodo de los ciclos de los movimientos de las plantas duraba unas 24 horas. De la misma manera, Charles Darwin (1809-1882) y su hijo Francis publicaron un libro titulado “*El poder del movimiento en plantas*” donde se afirmaba que el movimiento de las hojas en algunas plantas era inherente a ellas y se producía por alguna finalidad concreta. La razón que ellos propusieron consistía en la protección de las hojas contra las frías temperaturas de la noche.

Respecto a las primeras investigaciones en humanos, nos debemos de remontar a principios del S. XVII, cuando el médico veneciano Sanctorius, con la finalidad de

constatar las pérdidas insensibles de líquidos, diseñó una gran balanza (Fig. 2) en la que permanecía sentado durante semanas midiendo sus propias variables (peso, turbidez de la orina, etc...), con las que además de demostrar las pérdidas insensibles de líquidos pudo constatar una ritmicidad periódica en otras variables<sup>8</sup>.



Fig. 2.- Silla de Sanctorius (Licencia creative commons: Welcome trust).

No fue hasta finales del siglo XIX, cuando Aschoff, Wever y Siffre desarrollaron las primeras investigaciones modernas en sujetos humanos. Así se formularon las primeras descripciones sobre los ritmos diarios de temperatura en trabajadores a turnos o en soldados durante las guardias nocturnas. En 1940 Gustave Kramer (1910-1959) utilizó por primera vez el término “reloj biológico”. Poco tiempo después surgen las figuras de Jürgen Aschoff (1913-1998) y Colin Pittendrigh (1918-1996), considerados los padres de la cronobiología moderna. Desarrollaron los dos modelos básicos para explicar el proceso de

encarrilamiento (el modelo paramétrico de Aschoff y el no-paramétrico de Pittendrigh), que son la piedra angular de los ritmos circadianos. Colin S. Pittendrigh, gracias a sus estudios sobre la ritmicidad en la eclosión de los huevos de *Drosophila pseudoobscura*, estableció las propiedades básicas de los ritmos circadianos, que son la naturaleza endógena, la independencia ante la temperatura y la capacidad de ser encarrilados por ciclos externos<sup>8</sup>. Por su parte, Jürgen Aschoff es conocido por sus experimentos de aislamiento ambiental, en los que estudiaba a individuos encerrados en un búnker, con lo que consiguió describir en humanos los ritmos en curso libre (es decir sin encarriladores, o aislados de cualquier dato que pueda dar información sobre la hora del día), además de describir ciclos de temperatura y de sueño-vigilia en diferentes condiciones. Fue Aschoff el que acuñó el término *zeitgeber* (del alemán, “dador de tiempo”), el cual se puede traducir como encarrilador y se utiliza para definir a los factores ambientales capaces de poner en hora los relojes biológicos<sup>8</sup>.

Finalmente, la cronobiología, como disciplina científica, se considera que nació tras el congreso internacional celebrado en 1960 en Cold Spring Harbor, Nueva York<sup>8</sup>.

Respecto a la cronobiología clínica debemos de destacar a Franz Halberg (1919-2013), quién utilizó por primera vez el término “circadiano”, a partir de los términos *circa* (lat., “alrededor”) y *diem* (lat., “día”). Se le considera el padre de la cronofarmacología, ya que demostró que la toxicidad de un agente químico o fármaco variaba dependiendo del momento en que se administraba<sup>9</sup>. Siguiendo esta línea de pensamiento se debe de citar a Alain Reinberg (1921) como el gran impulsor de la cronofarmacología clínica en nuestros tiempos<sup>10</sup>.

En el mundo hispanohablante, el desarrollo de la cronobiología y sus ámbitos de investigación ha sido tardío. Las primeras investigaciones datan de mediados de los setenta, aunque no es hasta la década de los ochenta cuando se crean los primeros grupos de trabajo (universidades de Barcelona, Extremadura y Murcia). En 1988, se realiza en España el primer simposio sobre cronobiología<sup>8</sup>.

### 1.1.- El estudio del sueño

Seguramente, el interés del ser humano sobre el sueño le acompaña desde la prehistoria. Las primeras constancias documentales de la relación del sueño con la salud datan de la Grecia clásica, concretamente del culto a Asclepio (Esculapio en época romana). En los templos dedicados a Asclepio, llamados *asclepeion* (Ἀσκληπιεῖον), se

fusionaba la medicina religiosa y la laica. Uno de los rituales que se llevaba a cabo era el del sueño, en el cual los “pacientes-devotos” dormían durante la noche y al día siguiente contaban sus sueños a los sacerdotes, los cuales prescribían el tratamiento<sup>11</sup>. Esta relación del sueño con la salud se mantuvo muy extendida en la cuenca mediterránea durante toda la época clásica, ya sea en la figura deificada de Asclepio (Grecia clásica), Serapis (deidad sincrética greco-egipcia) o de Esculapio (época romana).

Sin embargo, no todo fueron creencias mágicas o religiosas. El filósofo griego Heráclito de Éfeso (535-484 a. C) era contrario a la atribución “mágica” del sueño<sup>11</sup>. Aristóteles (384 a. C. – 322 a. C.), por su parte, fue autor de *Acerca del sueño y la vigilia*<sup>12</sup> y centró la periodicidad del sueño en el corazón<sup>13</sup>. E Hipócrates (460-370 a. C.) hace numerosas alusiones a la calidad del sueño en sus *Aforismos*<sup>4</sup>, entre otros, los aforismos I, II y III de la sección II: “La enfermedad en que el sueño deja al doliente mas quebrado es mortal: si el sueño le alivia no lo es”; “Cuando el sueño calma el delirio, buena señal”; “Si el sueño o el desvelo son excesivos, mal agüero”.

Ya en época romana, Galeno (130-c200 d. C) fundamentó las bases de la práctica médica que predominó hasta el Renacimiento. Centró la periodicidad del sueño en el cerebro. También incluyó el sueño en una de las “seis cosas no naturales sin las que el cuerpo no puede vivir saludablemente por mucho tiempo”, las otras cinco serían: la comida y la bebida, el aire ambiente, el ejercicio y el reposo, la evacuación y las pasiones del alma. Los médicos pautaban unos *Regimen sanitatis* (regímenes de vida) que el paciente debía de seguir para sanar o no enfermar<sup>13</sup>.

Desde Galeno hasta el Renacimiento la relación de la medicina con el sueño fue la de pautar los *Regimen sanitatis* (Fig. 3), lo que provocó discusiones sobre: las horas de sueño, la postura durante el sueño, beneficio o no de la siesta, vestimenta para dormir, etc<sup>13</sup>.

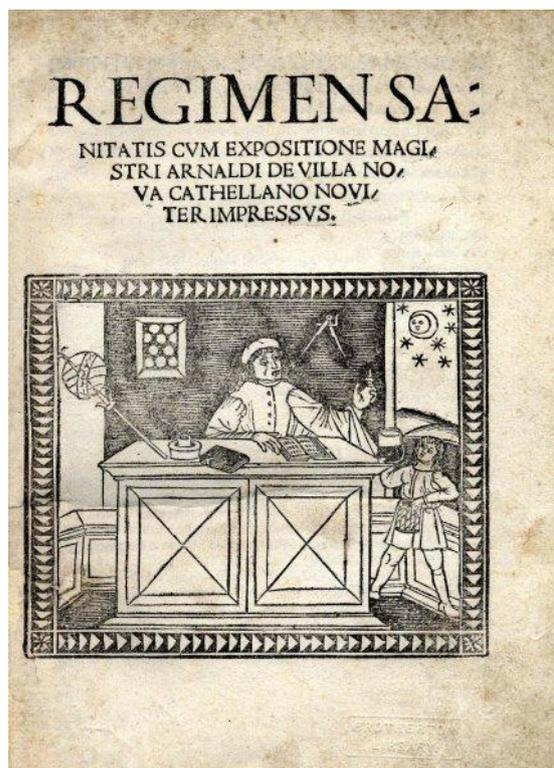


Fig. 3.- Portada del *Regimen Sanitatis Salernitanum* de Arnau de Vilanova (1480).

La medicina barroca se centra poco en la medicina del sueño y continúa con las pautas del galenismo en este ámbito, tal y como muestra Georg Ernst Stahl (1660-1734) en su obra *“Theoria medica vera”*<sup>14</sup>.

Las primeras investigaciones científicas se iniciaron en el siglo XIX y se dirigieron a conocer los efectos de su privación y los centros nerviosos que regulan el ciclo sueño-vigilia. En un primer momento, los estudios de los efectos de la privación del sueño se realizaron en animales (principalmente cachorros de perro). Entre estos, se deben destacar los estudios realizados por Nathaniel Kleitman (1895-1999), que demostró cambios de peso, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, glucemia y fórmula sanguínea en cachorros con privación de sueño<sup>15</sup>.

Los primeros estudios de privación del sueño en humanos los realizaron los profesores de la Universidad de Iowa W. Patrick y A. Gilbert<sup>16</sup>. Unos años más tarde, el ya mencionado Nathaniel Kleitman demostró cambios en la concentración o la irascibilidad, aunque no observó cambios fisiológicos similares a los de los cachorros<sup>15,17</sup>. Estudios más recientes han ratificado estos hallazgos<sup>18,19</sup>. Siguiendo en esta línea son de especial interés los estudios realizados sobre la privación y fragmentación del sueño en personal médico<sup>20-23</sup> y, dadas las controversias que existen, es un campo en el que se continúa estudiando y se trabajará más en el futuro<sup>24</sup>.

Respecto a los conocimientos anatómicos de los centros cerebrales reguladores del sueño, los primeros estudios seriados están relacionados con las autopsias realizadas a pacientes que padecieron la epidemia de encefalitis letárgica (también llamada encefalitis de Von Economo)<sup>15</sup>. La encefalitis letárgica se presentó como pandemia entre 1917 y 1928. La sintomatología neurológica más frecuente era alteración de pares craneales (sobre todo oculomotores), trastornos del movimiento (síndromes coreicos o parkinsonianos), alteración del comportamiento y trastorno del ritmo del sueño (hipersomnia o insomnio). Dicha sintomatología podía persistir una vez superada la enfermedad<sup>25-27</sup>. La etiología es desconocida, pero parece ser debida a una respuesta inmune desmedida a un agente vírico<sup>27</sup>, y aunque el agente etiológico más aceptado es la cepa del virus influenza que causó la epidemia de “gripe española”<sup>28</sup>, también se han investigado otros virus como el Epstein-Barr<sup>29</sup> o el enterovirus<sup>30</sup>. El neurólogo austriaco Constantin von Economo (1876–1931), describió en 1917 la encefalitis letárgica y centró sus estudios en ella<sup>31</sup> (Fig. 4). A través de necropsias observó que los pacientes que habían padecido hipersomnia presentaban lesiones en el hipotálamo posterior y mesencéfalo rostral<sup>15,32</sup>, mientras que los que habían sufrido insomnio presentaban lesiones en el área periquiasmática del hipotálamo anterior<sup>32</sup>. De lo anterior se extrae que hay un área en hipotálamo anterior promotora del sueño y otra en hipotálamo posterior promotora del estado de vigilia. Estos estudios, junto a los de citoarquitectura del córtex, hicieron que Von Economo fuera nominado tres veces al premio Nobel<sup>31</sup>. Además, dio origen a la “teoría activa del sueño” y tras casi cien años sus hallazgos sobre los centros promotores del sueño-vigilia siguen sin ser revatidos<sup>32</sup>.

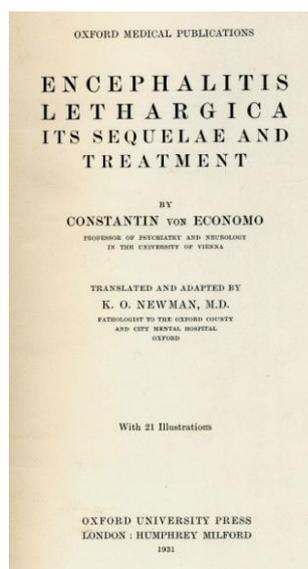


Fig. 4.- Libro publicado por Von Economo sobre la encefalitis letárgica y sus secuelas.

Los estudios experimentales comenzaron en la década de los 30 del siglo XX. Por su interés debemos nombrar los efectuados por Frederic Bremer (1892-1982), que formuló la “teoría pasiva del sueño”, según la cual el sueño se asociaría a una inactivación de las áreas excitatorias del tallo encefálico superior y otras partes de encéfalo, simplemente por la fatiga de las mismas tras un periodo de vigilia, razón por la que se tornan inactivas<sup>32</sup>. Realizó sus experimentos en gatos, en los que realizó una sección entre el bulbo y la médula espinal (grupo *encéphale isolé* o encéfalo aislado) no había alteraciones del ciclo sueño-vigilia, mientras que en los que realizó la sección en el mesencéfalo caudalmente al núcleo del tercer par craneal (grupo *cervau isolé* o cerebro aislado) permanecían constantemente dormidos<sup>15,32,33</sup>. Bremer lo atribuyó a que en el encéfalo aislado, aunque se suprime la llegada de información sensorial proveniente del raquis, persiste la información auditiva, visual, olfatoria y trigeminal, lo que hace que el animal continúe recibiendo numerosos estímulos, mientras que en el cerebro aislado no recibe estos estímulos, lo que induce el sueño<sup>15,32</sup>.

A partir de la década de 1940 el estudio del sueño se amplió a otros muchos ámbitos (anatomoclínico, neurofisiológico, electroencefalográfico, etc.)<sup>15</sup>.

## 2- El sueño

Las Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud español definen el sueño como: “Estado (o conducta compleja), diferente a la vigilia, con la que está íntimamente relacionada, aunque ambos expresen distintos tipos de actividad cerebral. Los dos estados se integran en un conjunto funcional denominado ciclo sueño-vigilia, cuya aparición rítmica es circadiana y resultado de la interacción de diferentes áreas del tronco del encéfalo, diencefalo y corteza cerebral”<sup>34</sup>. Aunque todavía no se comprende con claridad, el sueño aporta ventajas para la supervivencia<sup>32</sup>, ya que el tremendo coste que tiene en términos de oportunidad (pérdida de tiempo para alimentarse o procrear, por ejemplo) debe de tener algún sentido evolutivo<sup>35</sup>. Las hipótesis más recientes plantean que los beneficios del sueño serían la homeostasis neuronal, la consolidación de recuerdos y la plasticidad neuronal<sup>32</sup>.

### 2.1- Regulación neuroanatómica del sueño

Tal como se ha esbozado en la introducción histórica, existen dos teorías de la inducción del sueño:

- ✓ La teoría activa del sueño defiende que el sueño se genera por la activación-desactivación de sistemas neuronales específicos. Concretamente, un núcleo neuronal que induce el sueño en el hipotálamo anterior (núcleo preóptico ventrolateral o POVL) y otro que se mantiene activo en la vigilia en el hipotálamo posterior.
- ✓ La teoría pasiva del sueño postula que el sueño se produce porque las áreas excitatorias del tallo encefálico superior y otras partes de encéfalo simplemente se fatigan tras un periodo de vigilia y por ello se tornan inactivas, lo que produciría una disminución de la llegada de estímulos al cerebro, que induciría al sueño. Como veremos más adelante, este mismo mecanismo podría estar relacionado con la génesis de la anestesia por hipnógenos<sup>32</sup>.

Ambas teorías no son necesariamente excluyentes<sup>32</sup> y, aunque continúa habiendo controversias, se han propuesto sistemas de retroalimentación entre ambas<sup>36,37</sup>.

Un sistema de retroalimentación mejor conocido es el que regula el sueño y la vigilia como eventos antagónicos. Podemos decir que las neuronas que controlan el sueño son principalmente las del área preóptica ventrolateral del tálamo (POVL). Estas neuronas sintetizan GABA como transmisor y envían aferencias que inhiben a neuronas hipocretinérgicas (también llamadas orexinérgicas) del hipotálamo lateral, histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares, colinérgicas de la protuberancia dorsal, serotoninérgicas de los núcleos del rafe y noradrenérgicas de locus cereleus. Por otro lado, el POVL recibe aferencias de los núcleos anteriormente citados. Dado que ambos sistemas se inactivan mutuamente, es imposible que ambas regiones estén activas al mismo tiempo y este sistema actuaría como un interruptor de “encendido-apagado”. Dicho sistema estaría estabilizado por las neuronas hipocretinérgicas y de su inhibición o no por parte del POVL<sup>32,38</sup> (Fig. 5).

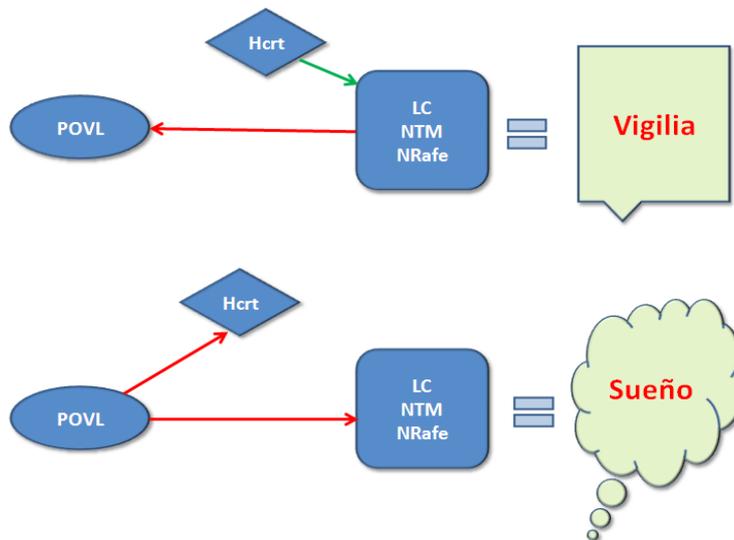


Fig. 5.- Sistema de regulación sueño-vigilia. Las flechas en verde indican aferencias excitatorias, las rojas inhibitorias (POVL: núcleo preóptico ventrolateral. Hcrt: neuronas hipocretinérgicas/orexinérgicas. LC: Locus coeruleus. NTM: n. tuberomamilar. NRafe: n. del rafe).

Otra estructura importante en el sueño y en la anestesia es la formación reticular. Es una de las estructuras más primitivas del cerebro y se extiende desde la parte rostral de la protuberancia anular hasta la parte caudal del diencefalo (Fig. 6). Entre otras funciones, interviene en la conciencia, el sueño-vigilia, la modulación del dolor y el desencadenamiento de la náusea<sup>39</sup>. La región caudal estaría activa durante el sueño y la craneal con la vigilia<sup>40</sup>. Esta estructura también parece estar implicada en el paso de sueño en fase no-REM a REM y viceversa<sup>38</sup>.

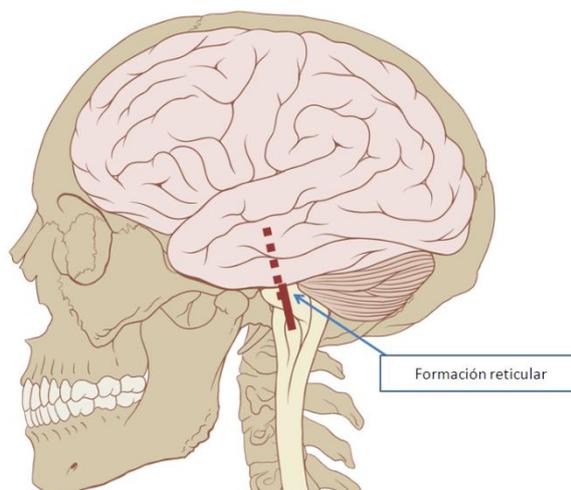


Fig. 6.- Localización anatómica de la formación reticular (Imagen modificada con licencia Wikimedia Commons. Imagen original de: Patrick J. Lynch).

## 2.2- Regulación humoral del sueño

A principios de siglo XX, se planteó la posibilidad de la existencia de una sustancia endógena promotora del sueño (somnógena), aunque en un principio no se identificó qué sustancia o sustancias podían ser<sup>32</sup>. En la actualidad, conocemos múltiples somnógenos endógenos, entre otros: el péptido  $\delta$  inductor del sueño (DSIP)<sup>41</sup>, la cis-9,10-decenoamida (oleamida)<sup>42</sup>, la interleucina-1 (IL-1)<sup>43</sup>, la melatonina<sup>44</sup>, algunas prostaglandinas (PGD<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>)<sup>45</sup> y la adenosina<sup>46</sup>. A continuación, se comentan brevemente las tres últimas, por ser las más estudiadas.

La **melatonina** (Fig. 7) es una hormona sintetizada por la epífisis a partir del triptófano. Es liberada en condiciones de oscuridad, por lo que se podría considerar una hormona encarriladora (*Zeitgeber*) de los ritmos circadianos<sup>47</sup>. La oscuridad nocturna produce un aumento de la melatonina que tiene un efecto facilitador del sueño<sup>47,48</sup>.

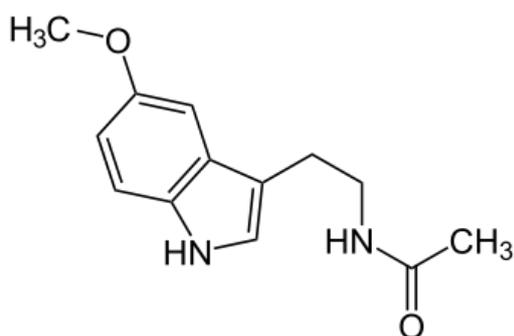


Fig. 7.- Melatonina (licencia Wikimedia Commons)

Si simplificamos el sistema de producción de melatonina obtenemos los siguientes circuitos. Por una parte, en condiciones de luz, los núcleos supraquiasmático y ventrolateral del hipotálamo reciben información vía retino-hipotalámica y envían aferencias al sistema simpático cervical superior, el cual inhibe la secreción de melatonina por la hipófisis. Por otra, en condiciones de oscuridad, las células ganglionares de la retina (que contienen melanopsina) envían aferencias a los núcleos supraquiasmático y ventrolateral del hipotálamo que estimulan la producción de melatonina por la hipófisis<sup>38</sup> (Fig. 8).

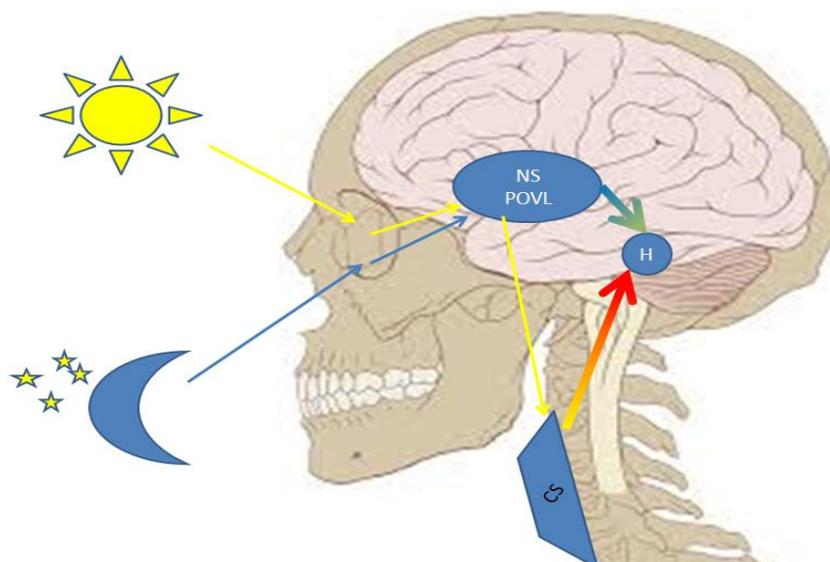


Fig. 8.- Modulación de la secreción de melatonina según las condiciones de luz (flechas amarillas) u oscuridad (flechas azules). El rojo indica inhibición y el verde activación (NS: n. supraquiasmático. POVL: n. preóptico ventrolateral. CS: Cadena simpática cervical superior. H: hipófisis) (Imagen modificada con licencia Wikimedia Commons. Imagen original de: Patrick J. Lynch).

Las **prostaglandinas D<sub>2</sub>** y **E<sub>2</sub>** (PGD<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>) (Fig. 9) son eicosanoides sintetizados por células cebadas del sistema inmune. La más estudiada es la PGD<sub>2</sub>, la cual se puede encontrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con variaciones circadianas en su concentración. A lo largo del día y con la privación del sueño va aumentando su concentración en LCR, actúa en las áreas precursoras del sueño del hipotálamo (núcleo preóptico ventrolateral)<sup>32,45</sup>. Para actuar precisa de la presencia de adenosina.

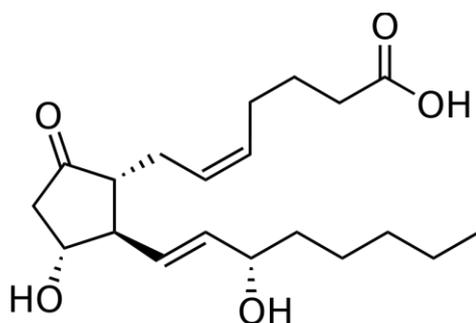


Fig. 9.- Prostaglandina E2 (licencia Wikimedia Commons)

La **adenosina** (Fig. 10) es una purina endógena sintetizada de la degradación de aminoácidos como la metionina, treonina, valina e isoleucina. Tiene importantes funciones corporales como la transmisión de energía (en forma de ATP o ADP) o como mensajero intracelular (AMPc)<sup>49</sup>. Además actúa como neuromodulador en el sistema nervioso central a través de la interacción con sus receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> (éste sería el receptor implicado en la inducción del sueño), A<sub>2b</sub> y A<sub>3</sub><sup>46,50</sup>. Se trata de la sustancia que permite la integración entre

los mecanismos neuroanatómicos y humorales del sueño<sup>32</sup>. En el ámbito de regulación del sueño actuaría a dos niveles<sup>32,46,50</sup>:

- ✓ Permitiendo la actividad somnógena de la  $PGD_2$ . Ya que se ha demostrado que la administración simultánea de  $PGD_2$  con un agonista o un antagonista del receptor  $A_{2a}$  hace que esta actúe o no como inductora del sueño, respectivamente<sup>51</sup>, a través del ya mencionado núcleo preóptico ventrolateral (POVL) del hipocampo.
- ✓ Activando directamente los receptores  $A_{2a}$  del POVL. El aumento de la adenosina en el POVL activa sus neuronas, induciendo así el sueño<sup>52</sup>. De hecho, algunos estimulantes como la cafeína, actúan antagonizando el efecto de la adenosina sobre el receptor  $A_{2a}$  del POVL<sup>50</sup>.

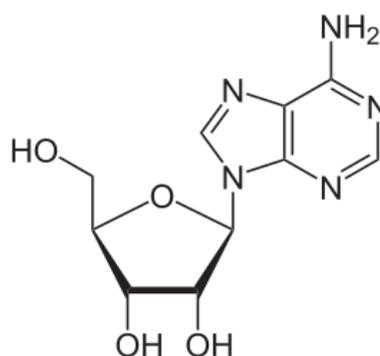


Fig. 10.- Adenosina (Licencia Wikimedia Commons)

### 2.3.- Estructura funcional del sueño

El sueño no es un fenómeno lineal, sino que es la sucesión de dos estados, el sueño REM (de *Rapid Eye Movement*) y el no-REM, los cuales se van intercalando a lo largo de ciclos de aproximadamente 90 minutos (en el adulto aproximadamente un tercio de este tiempo en fase REM y el resto en fase no-REM)<sup>38</sup>.

El sueño no-REM, se puede simplificar como un cerebro relativamente inactivo en un cuerpo activo<sup>38</sup>, se divide a su vez en cuatro etapas:

- ✓ Fase 1: también conocida como etapa de somnolencia o adormecimiento. Se caracteriza por la desaparición del ritmo alfa y aparición de ritmo theta en el electroencefalograma (EEG), presencia de movimientos musculares y ausencia de movimientos oculares rápidos<sup>40</sup>.
- ✓ Fases 2 y 3: también llamadas de sueño ligero. Sigue habiendo tono muscular y ausencia de movimientos oculares rápidos y se caracteriza por una mayor disminución del ritmo en el EEG y la aparición de husos (*spindles*) y complejos K en

la fase 2 y ondas delta (lentas) que ocupan menos del 50% del trazado del EEG en la fase 3<sup>38,40</sup>.

- ✓ Fase 4: llamado sueño profundo o sueño de ondas lentas. Reducción moderada del tono muscular y continúa la ausencia de movimientos oculares rápidos. Las ondas delta ocupan más del 50% del trazado del EEG<sup>38,40</sup>.

Respecto al sueño REM (o sueño paradójico), utilizando la definición anterior lo podríamos describir como un cerebro activo en un cuerpo inactivo. No se divide en fases. A nivel del EEG se observa un patrón desincronizado que recuerda al de la vigilia (de allí lo de paradójico), por activación de áreas corticales, mientras que se observan movimientos oculares rápidos y una acusada reducción del tono muscular<sup>38,40</sup>..

### 2.4.- Técnicas clínicas de estudio del sueño

Las técnicas utilizadas para el estudio del sueño son: polisomnografía, actigrafía/actimetría y escalas.

Se comentarán brevemente, extendiéndonos ligeramente en las escalas, con la finalidad de facilitar la comprensión del presente trabajo.

#### 2.4.1-Polisomnografía

Se trata de una técnica de estudio del sueño que monitoriza diferentes variables durante la fase de sueño del individuo. Para realizarla es obligatoria como mínimo la monitorización del electroencefalograma (EEG), del electrooculograma (EOG) y del electromiograma (EMG). Aunque habitualmente se recogen además otras variables como: el electrocardiograma (ECG), el flujo respiratorio nasal y bucal, los movimientos respiratorios de tórax y abdomen, los ruidos emitidos al respirar, la pulsioximetría, la temperatura corporal, la conductancia de la piel, la posición corporal y la actividad motora generada en alguna región corporal específica<sup>53</sup>.

Para realizar una polisomnografía es necesario disponer de un laboratorio de sueño, que debe disponer de una habitación tranquila y cómoda, donde debe dormir el paciente, y otra habitación donde se instalará el equipo y el personal necesario para registrar los parámetros antes descritos y cualquier evento que se produzca a lo largo de la noche. El estudio se realiza habitualmente durante una noche entera, necesitándose un mínimo de 3 horas de sueño para su correcta interpretación<sup>54</sup>.

Dado que es una prueba que requiere de un espacio físico acondicionado, material de monitorización y personal entrenado, es la prueba que más información nos puede aportar (actualmente es considerado el *gold standard*) para el estudio del sueño, pero también la más costosa<sup>55</sup>. Esta técnica se ha utilizado ocasionalmente para valorar el sueño la primera noche postanestesia<sup>56,57</sup>.

#### 2.4.2.-Actigrafía/Actimetría

La actigrafía evalúa la estructura del sueño del paciente mediante el registro de los movimientos de la mano mientras éste duerme. El equipo incluye un sensor de movimiento (acelerómetro) colocado en la muñeca del paciente que transmite los datos a un ordenador para analizarlos, el cual identifica el movimiento como vigilia y la ausencia de movimiento como sueño<sup>58</sup>. El procesamiento de la información permite detectar patrones de sueño-vigilia, lo cual puede ser útil en el estudio de ciertas patologías como apneas nocturnas, insomnio, hipersomnias, movimientos periódicos durante el sueño o efectos secundarios de fármacos sobre el sueño<sup>59</sup>. Su principal ventaja radica en el hecho de que puede ser usado de manera ambulatoria, evitándose así los “efectos de laboratorio”<sup>60</sup>. Por el contrario, su principal inconveniente es que no sirve para valorar la arquitectura del sueño y si detecta muchos movimientos en la fase 2 del sueño los puede identificar como vigilia<sup>58</sup>. Hay una referencia al uso de esta técnica para valorar el sueño los días posteriores a una anestesia<sup>61</sup>.

#### 2.4.3.-Escala

A diferencia de los anteriores no buscan datos acerca de la estructura del sueño sino que se centran en la calidad subjetiva de éste. Valoran que el sueño sea reparador para el paciente sin entrar a valorar otros factores. Se han descrito infinidad de escalas siendo las más utilizadas: Escala de somnolencia de Stamford, Cuestionario de evaluación del sueño de Leeds, Índice de calidad del sueño de Pittsburgh, Escala de insomnio de Epworth, Escala de insomnio de Atenas. Suelen ser breves cuestionarios en los que se pregunta a los individuos acerca del número de horas dormidas, duración y frecuencia de los despertares nocturnos, de las dificultades de conciliación del sueño, etc. Esta información nos permite conocer la eficiencia del sueño de los individuos así como su percepción subjetiva<sup>55</sup>.

Es frecuente utilizar otras escalas para valorar síntomas que aparecen con las alteraciones del sueño como la somnolencia diurna (para la que se suele utilizar la escala de somnolencia de Epworth<sup>55</sup>) o la fatiga (para la que podemos utilizar el test de Krupp<sup>62,63</sup>).

La principal ventaja que presentan las escalas es la facilidad de uso y que es la técnica más económica, como inconveniente tienen que no dan información sobre la arquitectura del sueño<sup>58</sup>.

Sólo se ha hallado un estudio que utilice escalas para la valoración de la somnolencia y la fatiga tras una anestesia sin cirugía, pero tan solo valoraba el periodo postanestésico inmediato<sup>56</sup>. Tampoco hay muchos estudios en los que se haya utilizado tras cirugía mayor asociada a ingreso y en la mayoría de los casos se utilizaba una escala visual analógica<sup>64-66</sup> o escalas no validadas<sup>67</sup>.

### **Escala de insomnio de Epworth** (Tabla 1)

Esta escala es un cuestionario breve, validado y de fácil aplicación. Por estas razones y dado que no hay diferencias significativas entre las diferentes escalas para la valoración del insomnio<sup>55</sup>, nos decantamos por la utilización de ésta. Consta de siete preguntas, de las cuales dos son dependientes de tiempo (preguntas 6 y 7), pudiéndose adaptar en función del periodo que queramos valorar. Las respuestas son cerradas y cada respuesta tiene asignada una puntuación (que aparece a la izquierda de la respuesta). Según los resultados se clasifica en no insomnio (de 7 a 9 puntos), insomnio leve (de 9 a 14), insomnio moderado (de 14 a 21) e insomnio severo (de 21 a 28).

Tabla 1.- Escala de Insomnio de Epworth

Escala de insomnio de Epworth
-------------------------------

- 1) Durante el mes /semana pasado/-a, ¿cómo consideras las calidad de tu sueño?
  1. Muy buena
  2. Aceptablemente buena
  3. Ligeramente pobre
  4. Muy pobre
- 2) Durante el mes/semana pasado/-a, ¿aproximadamente cuántos minutos necesitaste usualmente para dormir una vez que decidiste ir a dormir?
  1. 0-20 min.
  2. 21-30 min.
  3. 31-60 min.
  4. más de 60
- 3) Durante el mes/semana pasado/-a, ¿cuántas veces te has despertado cada noche?
  1. Ninguna
  2. 1-3
  3. 4-5
  4. más de 5
- 4) Cada noche, durante el pasado mes/semana, ¿cuántas horas has dormido realmente sin contar las que estuviste despierto?
  1. 8 horas
  2. 6-7 horas
  3. 5-6 horas
  4. menos de 5 horas
- 5) Durante el pasado mes/semana, ¿te sentiste con sueño durante el día?
  1. Nunca
  2. Un poco
  3. Bastante
  4. Todo el tiempo
- 6) En el pasado mes/semana, ¿cuántas veces tuviste que tomar algún producto de venta libre (infusiones, preparados de homeopatía, extractos de hierbas en comprimidos o gotas), para poder dormir?
 

Mes

  1. Nunca
  2. De 1-7
  3. 8-20
  4. Más de 20

Semana

  1. Nunca
  2. De 1-2
  3. De 2 a 5
  4. Más de 5
- 7) ¿En el pasado mes/semana, cuántas veces has tomado medicamentos sedantes de venta bajo receta para dormir?
 

Preparatorio/Postoperatorio2

  1. Nunca
  2. De 1-7
  3. 8-20
  4. Más de 20

Postoperatorio1

  1. Nunca
  2. De 1-2
  3. De 2 a 5
  4. Más de 5

**Evaluación:** Si la puntuación total es: de 7 a 9, no insomnio; de 9 a 14, insomnio leve; de 14 a 21, insomnio moderado y de 21 a 28 insomnio severo.

**Escala de somnolencia diurna de Epworth (Tabla 2).**

Para valorar la somnolencia diurna se suele utilizar la escala de somnolencia diurna de Epworth ya que es la más estudiada en la valoración del insomnio<sup>55</sup> y la que mayor valor predictivo positivo para la identificación de somnolencia<sup>68</sup>. En esta escala el evaluado debe responder a la pregunta con qué frecuencia se queda dormido en las situaciones que se le exponen. El paciente puede dar las siguientes respuestas: Nunca se ha dormido (0 puntos); escasa posibilidad de dormirse (1p); moderada posibilidad de dormirse (2p) o elevada posibilidad de dormirse (3p). Sumando la totalidad de los puntos podemos clasificar la somnolencia en: no somnolencia (0-6 puntos), ligera somnolencia (7-13 puntos), moderada somnolencia (14-19 puntos) o somnolencia grave (>20 puntos).

**Tabla 2.- Escala de somnolencia diurna de Epworth**

Escala Epworth para la somnolencia diurna	
Situación	Probabilidad que produzca sueño
1.-Leyendo sentado cómodamente durante el día	
2.-Viendo televisión durante el día.	
3.-Sentado inactivo en un lugar público (conferencia, cine, etc.).	
4.-Viajando en transporte público o privado durante más de una hora.	
5.- Acostado para descansar por la tarde cuando es posible.	
6.- Sentado hablando con alguien.	
7.- Sentado cómodamente después de comer (sin alcohol).	
8.-Conduciendo mientras espero unos minutos en el tráfico.	
Total	
EVALUACIÓN: - Entre 0 y 6: no somnolencia diurna, está dentro de los límites considerados normales.	
-Entre 7 y 13: ligera somnolencia diurna.	
-Entre 14 y 19: moderada somnolencia diurna. Consulte a su médico.	
-Entre 20 y 24: somnolencia diurna grave. Consulte rápidamente con su médico.	

**Escala de fatiga de Krupp (adaptada por Bulbena)(Tabla 3).**

Hay múltiples escalas para la valoración de la fatiga, pero la mayoría buscan signos de fatiga crónica, sólo hemos hallado la escala de Krupp para valorar signos agudos. La Escala de Intensidad de Fatiga de Krupp<sup>69</sup> (adaptada por Bulbena<sup>70</sup>) es utilizada para la valoración de este síntoma en neurología y ha sido utilizada, entre otras cosas, para valorar trastornos del sueño<sup>71</sup>. Ha mostrado una consistencia interna elevada y fiabilidad test-retest

adecuada<sup>72</sup>. Consta de 9 ítems con respuesta de intensidad creciente y que el paciente puntúa entre 1 y 7 (Escala tipo Likert), se consideran valores normales en el adulto medias de 2,3+/-0,7 y fatiga si puntúa por encima de 3.

Tabla 3.- Escala de intensidad de fatiga de Krupp

Escala de intensidad de fatiga de Krupp	
Ítem	
1. Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado.	_____
2. El ejercicio me produce fatiga.	_____
3. Me fatigo fácilmente.	_____
4. La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.	_____
5. La fatiga me produce con frecuencia problemas.	_____
6. La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado.	_____
7. La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades.	_____
8. La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan.	_____
9. La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social.	_____
Media	
Interpretación: Valores normales en el adulto sano es 2,3 +/- 0,7.	

### 3.- La anestesia (general)

Resulta más complicado de lo que podría parecer en un primer momento definir la anestesia. Estrictamente, la palabra anestesia deriva del griego *ἀναισθησία* que significa insensibilidad. Esta insensibilidad se puede conseguir en una parte del organismo (anestesia regional) o en todo el organismo (anestesia general). Cuando hablamos de anestesia general nos referimos al estado reversible por fármacos que causa inconsciencia, amnesia, analgesia inmovilidad y atenuación de la respuesta del sistema nervioso autónomo a una estimulación nociceptiva<sup>73</sup>.

En este apartado, nos centraremos en los mecanismos de acción de dos fármacos anestésicos, uno endovenoso, el propofol, y otro inhalatorio, el sevoflurano. (ANEXOS Ia y Ib fichas técnicas)

### 3.1- Mecanismos de acción del propofol

El propofol (2,6-di-iso-propofol) es el anestésico intravenoso más usado<sup>74</sup>, pertenece al grupo de los alquilfenoles (Fig. 11).

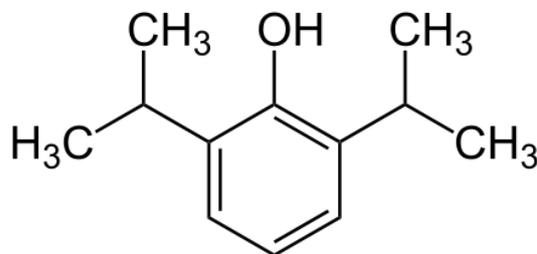


Fig. 11.- Estructura molecular del propofol

El mecanismo exacto de acción no está completamente aclarado<sup>74</sup>. Existe acuerdo en que la parte más importante de su efecto se debe a que favorece la corriente de cloro inducida por el ácido gamma-amino-butírico (GABA)<sup>75</sup>, producida por la unión de la molécula de propofol en la región transmembrana de las subunidades  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , y  $\beta_3$ , de los receptores GABA<sub>A</sub><sup>74</sup>. También se han sugerido otros ligandos en las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma_2$ <sup>76,77</sup>. Otra parte de los efectos hipnóticos sería secundaria a efectos secundarios del propofol sobre receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , el cual causaría una inhibición de los receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA)<sup>74</sup>

A nivel de acción sobre estructuras cerebrales, la interacción del propofol en los receptores GABA<sub>A</sub> del hipocampo inhibe la liberación de acetilcolina en el hipocampo y en la corteza prefrontal, estos cambios producirían parte de los efectos sedantes del propofol<sup>74</sup>. También se produce una disminución de la actividad del sistema reticular ascendente<sup>78</sup>. Finalmente, otra acción a considerar es el efecto inhibitor del propofol sobre la médula espinal por su acción en los receptores GABA<sub>A</sub> y glicina a este nivel<sup>79</sup>. En la [Tabla 4](#) se observa una comparación de los efectos del propofol y el sevoflurano sobre diferentes receptores<sup>80</sup>.

Estudios de imagen funcional (Tomografía de Emisión de Positrones o PET y Resonancia Nuclear Magnética funcional o fRNM) han demostrado que el propofol provoca inconsciencia por una disminución del consumo de glucosa en todo el cerebro (con disminución poco llamativa en el tálamo), a la vez que se produce<sup>81</sup>:

- ✓ Disminución de la conectividad talámica que se relaciona con un aumento de conducción en la protuberancia.
- ✓ Disminución moderada de la actividad de las redes tálamo-corticales específicas.

- ✓ Disminución severa de la actividad de las redes tálamo-corticales inespecíficas.
- ✓ Disminución de actividad de las redes frontoparietales.

### 3.2.- Mecanismos de acción del sevoflurano

El sevoflurano (Fig. 12) es el anestésico inhalatorio más usado<sup>82</sup>. Se trata de un éter halogenado<sup>83</sup>.

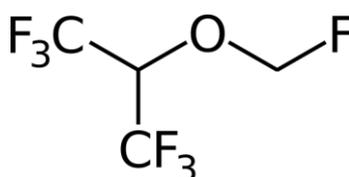


Fig. 12.- Estructura molecular del sevoflurano.

El mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios, al igual que los endovenosos, continúa siendo poco conocido<sup>84</sup>. La “teoría unitaria de la narcosis” defiende que el efecto se realizaría sobre una estructura única, dicha teoría aplicada a los anestésicos inhalatorios considera que el lugar de acción estaría en la membrana neuronal. La membrana neuronal en presencia de anestésicos halogenados tendría alterada la permeabilidad a determinados iones, que actuarían alterando la conducción<sup>83</sup>. Actualmente se considera que éste no sería el mecanismo único por el que actúan los anestésicos inhalatorios halogenados, sino que también tendrían un efecto sobre receptores GABA<sub>A</sub>, NMDA, acetilcolina y glicina<sup>83</sup>. Concretamente sobre el receptor GABA actúan inhibiendo la frecuencia de descarga espontánea de las neuronas. Durante un tiempo se hipotetizó sobre el lugar de acción de los anestésicos inhalatorios en este receptor, hasta que en el año 2011 se descubrió que el lugar de acción del desflurano se encontraba muy próximo al del propofol, así que en el futuro parece que se irán describiendo los ligandos de los anestésicos inhalatorios<sup>85</sup>. En la **Tabla 4** se observa una comparación de los efectos del propofol y el sevoflurano sobre diferentes receptores<sup>80</sup>:

Tabla 4.- Acción del propofol y sevoflurano sobre diferentes tipos de receptor

Receptor Anestésico	GABA <sub>A</sub>	NMDA	Glicina	AMPA	Kainato
Propofol	++	-	++	-	-
Sevoflurano	++	--	++	--	++
++:Potenciación mayor. +:Potenciación menor --:Inhibición mayor -Inhibición menor					

A nivel neuroanatómico se considera que los anestésicos inhalatorios halogenados producen una disminución de la actividad del sistema reticular ascendente<sup>83</sup>, aunque esto depende del anestésico y grupo neuronal estudiado<sup>86</sup>. Además reducen la actividad del hipocampo, córtex y tálamo<sup>87</sup>. Recientemente se ha descrito también que el sevoflurano tiene acción sobre el hipotálamo a nivel del núcleo supraquiasmático<sup>82</sup> y a nivel de las células orexinérgicas, inhibiendo la síntesis de orexina, molécula implicada en el estado de vigilia<sup>88</sup>. Parece ser que los efectos sobre la médula espinal es lo que impide una respuesta motora en respuesta a un estímulo doloroso<sup>83</sup>.

### 3.3- Comparación entre el sueño y anestesia

Es frecuente que al inducir la anestesia se le comunique al paciente que se “*va a dormir*”<sup>89</sup>. Sin embargo, tras este lenguaje coloquial, no se suele ser consciente de las diferencias y similitudes entre la anestesia general y el sueño fisiológico<sup>90-92</sup>.

Entre las similitudes del sueño fisiológico y la anestesia general encontramos:

- ✓ Efectos conductuales (Inconsciencia)<sup>92</sup>.
- ✓ Similar distribución del metabolismo cerebral mostrado por Resonancia Nuclear Magnética funcional (fRNM)<sup>93,94</sup>.
- ✓ Características del trazado electroencefalográfico (Husos o *spindles*, complejos K y ondas delta)<sup>95</sup>.
- ✓ Demostración de los efectos anestésicos a nivel neurobiológico en núcleos específicos del sueño (véase más adelante).

Entre las diferencias de la anestesia general y el sueño encontramos las siguientes:

- ✓ Ausencia en la anestesia general de “fenómeno arousal”<sup>92</sup> o de activación, el cual se define como el cambio brusco desde el sueño profundo a una fase más superficial el cual puede conducir o no a un despertar<sup>96</sup>.
- ✓ Presencia en el electroencefalograma (EEG) de complejos de “ráfaga-supresión” o “*burst-suppression*” en la anestesia general profunda<sup>92</sup>, los cuales se definen como el trazado en el EEG que se produce al profundizar la anestesia que se muestra como salvadas de ondas de gran amplitud seguidas de periodos de silencio eléctrico y que precede al trazado isoeléctrico<sup>97</sup>.
- ✓ Alteración de ritmos circadianos<sup>92</sup>.

Centrándonos en el campo neurobiológico, observamos rasgos neurobiológicos comunes que comparten el sueño fisiológico y el inducido por hipnóticos<sup>90,91,92</sup>, sobre todo si lo comparamos con la fase no-REM del sueño<sup>98</sup>. Estas similitudes pueden deberse a la acción específica de los hipnóticos sobre los sistemas neurológicos que regulan el sueño fisiológico<sup>32,99</sup>, especialmente con el sistema GABA-érgico<sup>92</sup>. Las similitudes neurobiológicas que debemos destacar son:

- ✓ Inhibición de los núcleos del tálamo y del sistema reticular mesencefálico<sup>100</sup>.
- ✓ Bloqueo de las aferencias somato-sensitivas a los centros corticales superiores<sup>101,102,103</sup>.
- ✓ Inhibición tálamo-cortical (característica del sueño no-REM)<sup>103,104,105</sup>.
- ✓ Disminución de la actividad cortical por disminución de la conectividad y disminución del flujo de información<sup>80,99</sup>.

Como se ha comentado la presencia o ausencia de fenómeno arousal pueden definir la diferencia entre el sueño y la anestesia general, respectivamente<sup>92</sup>. Durante el sueño normal hay una disminución del tono colinérgico que es reversible, ante un estímulo los sistemas colinérgicos se activan e inhiben la respuesta GABAérgica, con lo que el individuo despierta. Mientras que si el paciente esta anestesiado no se produce inhibición GABAérgica por que el anestésico esta activando los receptores GABA<sub>A</sub><sup>92</sup>.

Otro aspecto que se está estudiando en la actualidad es el papel de la orexina (o hipocretina), molécula sintetizada por las neuronas orexinérgicas del hipotálamo. La orexina juega un papel fundamental en el mantenimiento de la vigilia. Mientras que en la anestesia general su producción estaría inhibida, al disminuir la concentración cerebral de anestésico (se ha demostrado para isoflurano y sevoflurano) se reinicia su producción y permite el despertar o educación anestésica<sup>88</sup>.

Todo esto hace que múltiples autores y sociedades científicas defiendan la incorporación activa del ámbito anestesiológico en el campo de investigación de la medicina del sueño<sup>106,107</sup>.

#### 4.-Cronobiología

La cronobiología se define como la rama de la ciencia que estudia las adaptaciones de los organismos vivos, en todos los niveles de organización, a los ciclos ambientales que ocurren regularmente<sup>108</sup>.

En las ciencias médicas, se conocen a los ritmos biológicos como las oscilaciones de las variables biológicas en intervalos regulares de tiempo. Todos los organismos muestran algún tipo de variación rítmica fisiológica (tasa metabólica, producción de calor, etc.) que suele estar asociada con un cambio ambiental rítmico<sup>8</sup>. Los ritmos biológicos se han clasificado de acuerdo a su frecuencia y a su periodo, siendo los ritmos circadianos (de entorno a 24h) los más estudiados<sup>109</sup>. El valor de periodo de los ritmos circadianos les permite sincronizarse con los ritmos ambientales que posean un valor de periodo entre 20 y 28 horas, como son los ciclos de luz y de temperatura<sup>8,109</sup>. Estas son las principales características de los ritmos circadianos<sup>109</sup>:

- ✓ Son endógenos, y persisten sin la presencia de claves temporales.
- ✓ Presentan una oscilación espontánea con un periodo cercano a las 24 horas.
- ✓ Son susceptibles de sincronizar a los ritmos ambientales que posean un valor de periodo aproximado de 24 horas.
- ✓ El ritmo se desorganiza bajo ciertas condiciones (luz brillante, fármacos, etc.).

En oscilación libre o espontánea, generalmente el periodo para especies diurnas es mayor de 24 horas (por ejemplo, el ciclo de vigilia-sueño en el humano oscila de 25 a 29 h)<sup>110</sup>. Dentro de los ritmos circadianos, en el ser humano, el más estudiado es el ciclo sueño-vigilia<sup>53</sup>. Como ciclo, será un estado dinámico que se verá influenciado por activación/inhibición de núcleos del encéfalo (principalmente relacionado al ciclo luz-oscuridad), variaciones circadianas de la relación temperatura profunda-superficial, factores hormonales, etc. Por lo tanto, cualquier elemento que influya sobre ellos podría alterar el ciclo<sup>111</sup>. Como se indica más adelante, dentro de estos elementos distorsionadores, podríamos considerar algunos fármacos, ya que pueden actuar interfiriendo la activación de ciertos núcleos cerebrales, alterando la secreción de alguna hormona, etc.

### 4.1- Cronofarmacología

La Cronofarmacología se encarga del estudio de los efectos de un fármaco en función del tiempo, además de los cambios que produce su administración sobre los ritmos biológicos<sup>112</sup>. Los aspectos fundamentales que trata la cronofarmacología son<sup>112</sup>:

- ✓ **Cronofarmacocinética:** implica el estudio de los cambios temporales en la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco, y describe la influencia del momento de administración en los parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , AUC, etc.)<sup>112</sup>. Un ejemplo clásico es la variación de

los parámetros farmacocinéticos dependiendo de la hora de administración del ketoprofeno<sup>113</sup> o de la indometacina<sup>114</sup>. La cronofarmacocinética nos ayuda a entender que a pesar de administrar un fármaco en infusión a tasa constante, no siempre se consiguen niveles estables en el plasma o zona de administración, que es lo que cabría esperar<sup>112,115</sup>.

- ✓ Cronofarmacodinámica: Es la variación temporal de la susceptibilidad biológica a un fármaco<sup>112</sup>. Es decir, las variaciones de la eficacia (cronoergia) y potencia (cronoestesia) de un fármaco dependiendo del momento de administración. Un ejemplo, es la mayor eficacia de los salicilatos a bajas dosis utilizados como antiagregantes si se administran a última hora de la tarde<sup>116,117</sup>
- ✓ Cronoterapéutica: Tiene como objetivo la optimización en la administración de un medicamento teniendo en cuenta sus horas de mayor eficacia y menor toxicidad<sup>112</sup>, optimizando así el tratamiento<sup>118</sup>. Se han diseñado incluso formas galénicas para facilitar que el fármaco se vaya liberando en los momentos más favorables<sup>119</sup>. También se encarga de la valoración de las alteraciones de los ritmos biológicos provocados por la administración de un fármaco<sup>112</sup>.

Las fluctuaciones del efecto de un fármaco dependiendo del momento de administración pueden ser debidos a variaciones en<sup>112</sup>:

- ✓ Ritmo de absorción: debidas a variaciones en el pH gastrointestinal, motilidad intestinal, secreciones digestivas y circulación sanguínea.
- ✓ Ritmos de distribución: secundarias a las variaciones en la unión a proteínas y a la vascularización en órganos diana.
- ✓ Ritmos de metabolización: posiblemente el factor más importante. Son debidos a la variación circadiana del flujo sanguíneo hepático y a la variación circadiana en la expresión de ciertas enzimas (Ej.: hexobarbital-oxidasa)
- ✓ Ritmos de excreción renal: se han descrito variaciones circadianas en la tasa de filtrado glomerular, flujo sanguíneo renal, pH urinario y reabsorción tubular. Este punto afectaría más a los fármacos que se excretan sin metabolizar o a aquellos en los que se excretan metabolitos activos.
- ✓ Ritmos en la sensibilidad del sistema diana.

### 4.2- Cronobiología y anestesiología

A pesar de ser un tema muy poco estudiado podemos encontrar algunos artículos al respecto, incluso alguna revisión relativamente reciente<sup>120</sup>. Principalmente los estudios se han basado en la cronofarmacología de fármacos empleados en anestesia.

A continuación se describe lo que refleja la literatura de las implicaciones en la anestesiología que tiene este campo.

#### Cronofarmacología de los anestésicos locales

Los estudios, tanto en animales como en humanos, revelan que tanto la eficacia como la toxicidad presenta variaciones circadianas, siendo ambas mayores en la fase de actividad de la especie (diurna en seres humanos y nocturna en ratas)<sup>120</sup>.

En ratas se ha descrito un aumento de la toxicidad de lidocaína si se administra en el principio del periodo de actividad de estas (final de la tarde-inicio de la noche) respecto a si se administra en el periodo de inactividad (día)<sup>121,122</sup>. Datos similares se han obtenido con la mepivacaína y la bupivacaína<sup>123</sup>.

En humanos se ha descrito una mayor duración del anestésico local si se administra en el punto álgido del periodo de actividad (aprox. a las 15:30 PM). Este dato se ha observado con lidocaína<sup>120,124,125</sup>, articaína<sup>124</sup>, metoxicaína<sup>124</sup>, mepivacaína<sup>124</sup> y bupivacaína<sup>126</sup>. También se ha demostrado que la concentración plasmática de bupivacaína en pacientes que reciben perfusiones epidurales a tasa continua de este fármaco, presenta variaciones circadianas<sup>127</sup>. Datos similares se han observado en pacientes portadores de parches de lidocaína<sup>128</sup>.

Respecto a los bloqueos del neuroeje en analgesia del parto, se ha descrito una mayor duración de acción de la ropivacaína si se administra durante el día<sup>129</sup> (al igual que con el fentanilo intratecal<sup>130</sup>) y mayor puntuación en los scores del dolor durante la noche<sup>131</sup>. Lo que justificaría una adaptación de nuestras pautas de analgesia en estas pacientes<sup>132</sup>. Aunque un estudio con bupivacaína intratecal achaca estas diferencias a los cambios de turno de los anestesiólogos y comadronas<sup>133</sup>.

Las variaciones circadianas en la farmacocinética de estas sustancias podría explicar las diferencias observadas<sup>120,134</sup>, aunque se barajan también otros mecanismos como la

variación circadiana en la penetración de los anestésicos locales en los eritrocitos<sup>134</sup>, lo cual disminuiría la fracción libre del fármaco.

### *Cronofarmacología de los hipnóticos*

Respecto a los anestésicos intravenosos, estudios en animales han mostrado que el efecto máximo de los anestésicos intravenosos (pentobarbital, etomidato, ketamina y propofol) se produce cuando se administran durante el periodo de reposo<sup>120,134-140</sup>. Aunque otros autores defienden que el tiempo de acción es máximo en el inicio de la fase de actividad<sup>141</sup>. Parece ser que la variación de la duración de los hipnóticos intravenosos podría deberse a que los receptores GABA presentan mayor actividad y mayor afinidad de unión durante el periodo de reposo<sup>120</sup>. También parece haber diferencias horarias en la expresión de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>142</sup>. Aunque no se puede descartar que influyan otros factores, como la variación del metabolismo hepático en el caso de los barbitúricos<sup>134</sup>.

Con anestésicos inhalatorios hay pocos estudios. Uno en ratas anestesiadas con halotano mostraba que la concentración alveolar mínima variaba temporalmente, siendo mayores los requerimientos en fase de actividad<sup>143</sup>. Y otro en humanos que mostraba datos similares<sup>135</sup>. Un estudio más reciente con ratas ha mostrado que el isoflurano afecta al ritmo circadiano de la acetilcolina en el hipocampo y en el ritmo de actividad motora de estas<sup>144</sup>. No se conoce la causa de estas variaciones, dado que se desconoce exactamente el mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios, aunque se puede hipotetizar que las variaciones sean debidas a cambios circadianos en la permeabilidad de las membranas neuronales.

No hay estudios para el resto de anestésicos tanto inhalatorios como endovenosos.

La repercusión clínica de estas variaciones sería baja, ya que se puede adaptar la dosificación anestésica a los requerimientos del paciente, a ser posible mediante la monitorización de la profundidad anestésica<sup>135</sup>.

### *Cronofarmacología de los relajantes musculares*

Se ha estudiado poco en este aspecto. En ratas el periodo de bloqueo neuromuscular es mayor si se administra pancuronio en periodo de reposo<sup>145</sup>. Se han encontrado referencias similares para la galamina, turbocurarina y fazadinio<sup>135</sup>. En pacientes que se iban a someter a colecistectomía se demostró que los requerimientos de pancuronio

son mayores al inicio de la fase de actividad (09:00 AM) que cuando esta ya está instaurada (11:00 AM)<sup>146</sup>. Un estudio más reciente ha mostrado que hay diferencia clínica significativa en la duración de acción del rocuronio dependiendo de la hora de administración, siendo esta duración casi el doble en el intervalo de 08:00-11:00 AM que entre el intervalo de 14:00-17:00 h<sup>147</sup>. No se han encontrado estudios que hagan referencia a otros relajantes musculares.

### *Cronofarmacología de los analgésicos*

Los analgésicos más estudiados en este campo son los opiáceos. En el ámbito experimental se han demostrado variaciones horarias en la eficacia analgésica del tramadol y la dihidrocodona<sup>148</sup>. La morfina vía oral ha mostrado alcanzar mayores niveles plasmáticos si se administra a última hora de la tarde, lo mismo sucede con los niveles de su metabolito morfina-6-glucuronido<sup>149</sup>. El uso de analgesia controlada por el paciente ha demostrado, en el postoperatorio de cirugía abdominal, una variación intradiaria de hasta el 15% en el consumo de morfina, siendo el consumo máximo en torno a las 09:00 (AM) y el mínimo a las 15:00 h<sup>150,151</sup>. Lo mismo sucede con la hidromorfona<sup>151</sup> y con el sulfentanilo y el fentanilo intratecal, aunque en estos últimos cambian las horas de variación circadiana<sup>120</sup>. La meperidina intramuscular ha mostrado un aclaramiento más rápido si se administra por la noche en pacientes con anemia falciforme<sup>134</sup>.

Intraoperatoriamente, se ha demostrado un mayor requerimiento de fentanilo a primeras horas de la mañana respecto al final de la mañana en colecistectomías intervenidas de forma electiva<sup>152</sup>.

Respecto a los analgésicos no esteroideos (AINEs), se han observado variaciones en los picos de concentración máxima de indometacina, diclofenaco y ketoprofeno dependiendo de la hora de administración<sup>113-115,153</sup>, siendo estos máximos cuando se administran por la mañana<sup>154,155</sup>. Se ha constatado en ratones un aumento de la hepatotoxicidad del paracetamol cuando se administra en fase de reposo<sup>156</sup>. No se han observado estas diferencias con el ibuprofeno<sup>157</sup> y no hay más datos sobre otros morfínicos, AINEs, inhibidores selectivos de la COX-2, paracetamol o  $\alpha_2$ -agonistas<sup>120</sup>.

### *Cronofarmacología en el paciente pediátrico*

Tan sólo hay una publicación al respecto y hace referencia a los niveles plasmáticos de lidocaína en pacientes mayores de 5 años portadores de parches de lidocaína<sup>128</sup>.

Los datos obtenidos en adultos no son necesariamente extrapolables al paciente pediátrico<sup>158</sup>.

### Cronobiología del dolor

Hay múltiples trabajos que hablan sobre las variaciones circadianas del dolor (tanto agudo como crónico) y se han realizado revisiones bibliográficas al respecto<sup>159-161</sup>. Las variaciones diarias en la percepción del dolor parecen secundarias a la variación circadiana en las concentraciones plasmáticas de encefalinas y endorfinas<sup>161</sup>. Cada tipo de dolor tiene un ritmo circadiano propio<sup>161</sup>, el más estudiado es el dolor neuropático, el cual empeora conforme avanza el curso del día<sup>160,162</sup>. La cronobiología del dolor postoperatorio ha sido menos estudiada, aunque con los datos que hay, parece que la intensidad del dolor postoperatorio es mayor por la mañana<sup>160,163</sup>.

## **5.- Interferencia de los ritmos circadianos por fármacos anestésicos**

Aunque hay estudios en humanos, la mayor parte de los estudios se han realizado en animales, debido a que en ellos es más fácil analizar los efectos sobre los ritmos circadianos inducidos por la anestesia y se eliminan factores de confusión como puedan ser la ansiedad preoperatoria, la agresión quirúrgica, dolor, etc<sup>120</sup>. Casi todos los estudios se centran en los cambios que se producen en marcadores circadianos: corticosterona/cortisol, melatonina, temperatura corporal y actividad-reposo. Lo más destacable:

- ✓ Alteraciones del ritmo de corticosterona/cortisol. Estudios en humanos (asociados a procesos quirúrgicos) han mostrado que la anestesia con propofol durante la mañana reduce la secreción de cortisol durante la intervención<sup>164-167</sup>. Estudios con tiopental y halogenados han dado resultados contradictorios (probablemente al asociarse los estudios a diferentes cirugías)<sup>168-171</sup>. Mientras que Buyukkocak et al. no observaron diferencias entre anestesia general y anestesia intradural para cirugía de hemorroidectomía<sup>172</sup>. Estudios en animales han mostrado que el propofol podría aumentar la secreción de corticosterona hasta una hora después de la anestesia<sup>173-175</sup>, mientras que pentobarbital y el fentanilo la reducirían, y el tiopental y la ketamina no los alteraría<sup>176</sup>.
- ✓ Alteraciones del ritmo de la melatonina. Los resultados en humanos presentan resultados homogéneos que muestran que la anestesia con

tiopental, isoflurano, fentanilo y propofol reducen la secreción de melatonina<sup>171,177-180</sup>. Mientras que el sevoflurano no la altera<sup>181</sup>.

- ✓ Alteraciones de la temperatura. La temperatura corporal sigue un patrón circadiano e influencia el ritmo sueño-vigilia<sup>182</sup>. En humanos anestesiados con isoflurano, se ha constatado una disminución de la amplitud del ciclo de temperatura el día de la intervención<sup>183</sup>, mientras que con tiopental se crea un retraso en este ciclo<sup>120</sup>. En ratas se han demostrado también alteraciones de este ritmo con ketamina y propofol<sup>173,175,184</sup>.
- ✓ Alteraciones del ritmo sueño vigilia. Se comenta en el siguiente apartado.

No se han publicado datos para otros anestésicos.

Respecto a la melatonina, actualmente se está estudiando su uso en el periodo perioperatorio<sup>185</sup>. La melatonina parece presentar efectos ansiolíticos y analgésicos<sup>186</sup>, mejora el sueño en el postoperatorio<sup>65,187-189</sup> y reduce los requerimientos anestésicos de propofol durante la inducción<sup>190,191</sup>.

### 5.1-Efectos perturbadores de la anestesia sobre el ciclo sueño-vigilia

A pesar de los progresos anestésicos realizados (utilización de agentes de eliminación rápida) y de técnicas quirúrgicas menos agresivas que han permitido el desarrollo de la cirugía mayor ambulatoria, los pacientes ocasionalmente se quejan de síntomas como mala calidad del sueño, somnolencia y fatiga inexplicada los días posteriores a la anestesia, y así consta en varias revisiones<sup>61,192,193</sup>. Estas quejas también se pueden producir en sedaciones para actos diagnósticos sin agresión quirúrgica o con mínima agresión, hasta cinco días después del acto<sup>61,180,194</sup>. Lo ideal es estudiar la alteración del sueño en pacientes en los que se mantiene una “rutina constante”, es decir, se altera lo mínimo el entorno de éste<sup>192</sup>, como podría ser la cirugía ambulatoria. Aunque en el pasado se han utilizado fármacos para estos síntomas (como el clorhidrato de prolintano o derivados anfetamínicos), en nuestro medio en la actualidad no hay actuaciones previstas más allá del control del dolor. Algunos autores han demostrado que los pacientes que escuchan música *new age* o leen textos relajantes antes de dormir tienen mayor calidad en el sueño postoperatorio<sup>195</sup>.

El primer estudio que se realizó en voluntarios sanos, puso de manifiesto que tras una anestesia general con propofol, el sueño es perturbado la misma noche de la anestesia (única noche que analizaba el estudio). Dicho trabajo aseguraba que la arquitectura del

sueño se perturba, produciéndose somnolencia y una disminución muy significativa de la fase 2 de sueño<sup>56</sup>. Otro estudio, en pacientes sometidos a sedación para colonoscopia, valoró los resultados de acelerometría de muñeca los días previos y posteriores a la colonoscopia y demostró una desincronización del ritmo circadiano después de la sedación, con un desacoplamiento del sueño al horario local, un aumento significativo del índice de fragmentación del ritmo circadiano para el periodo de 72-96 horas después de la sedación<sup>61</sup>.

No todos los anestésicos tendrían la misma intensidad a la hora de distorsionar el ciclo de vigilia-sueño, teniendo el propofol unos efectos más pronunciados que el sevoflurano<sup>196</sup>.

A pesar de que la literatura científica frecuentemente habla de somnolencia diurna, insomnio o fatiga. No hay datos sobre la incidencia del insomnio o fatiga, sólo pudiéndose encontrar datos sobre la somnolencia diurna, siendo la incidencia de ésta de hasta un 42%<sup>193</sup>.

Tan sólo hay un estudio en el que se utilicen escalas para valorar la somnolencia y la fatiga en el postoperatorio de voluntarios en “rutina constante”<sup>56</sup>. Dicho trabajo para valorar la somnolencia utiliza la *Stamford Sleepiness Scale* (SSS) y para la fatiga un *check-list* de fatiga aéreo-espacial (SAM) tras anestesia con propofol, aunque solo valoraba la somnolencia y la fatiga subjetiva en el postoperatorio inmediato. También, a pesar de tener la limitación de un tamaño muestral bajo, mostró alteraciones en la polisomnografía postoperatoria como un tiempo de conciliación del sueño alargado y una disminución de la fase 2 del sueño (no-REM)<sup>56</sup>. En pacientes hospitalizados, para valorar el sueño se han utilizado escalas visuales análogicas<sup>64-66</sup> o escalas no validadas<sup>67</sup>.

Como se ha visto en el párrafo anterior, tras una anestesia general hay una disminución de la fase 2 del sueño (no-REM) en pacientes en rutina constante. Lo cual también se ha podido observar en pacientes sometidos a cirugías con ingreso, en los cuales la disminución de la fase 2 del sueño se correlacionaba con un aumento de la fase 1, a la vez que había una disminución o abolición de la fase REM del sueño por la noche, que se compensaba con un aumento de la fase REM durante el sueño durno<sup>57</sup>.

No hay ningún estudio en nuestro medio de cronofarmacología en anestesia, ni de alteraciones del ritmo circadiano en relación a la anestesia.

Con todo esto, es difícil sacar excesivas conclusiones acerca de los efectos de la anestesia general sobre el sueño. Aunque es factible que la anestesia general altere el ciclo vigilia-sueño, considerando el efecto de los anestésicos generales sobre los procesos que regulan el sueño (como la melatonina o la temperatura corporal)<sup>175</sup> y que estos cambios son independientes de la agresión quirúrgica<sup>197</sup>. Algunos autores han bautizado la aparición post-anestésica de insomnio y somnolencia diurna como “jet lag anestésico”, por sus semejanzas con los síntomas que experimentan los individuos que realizan vuelos transmeridianos<sup>135</sup>.

## **II.- HIPÓTESIS**



## **HIPÓTESIS**

La anestesia general con propofol y sevoflurano puede actuar como factor externo que podría implicar una desincronización del ritmo circadiano sueño-vigilia en los días que siguen a la administración de la anestesia. Esta desincronización del ritmo sueño-vigilia podría ser la causa de los desórdenes relacionados con el sueño (insomnio, somnolencia diurna y fatiga) que presentan una serie de pacientes observados en el periodo postanestésico.



## **III- OBJETIVOS**



### Objetivos principales

- ✓ Realizar un estudio descriptivo en nuestro medio del insomnio, la somnolencia y la fatiga inducida por fármacos anestésicos endovenosos (propofol) e inhalatorios (sevoflurano) tras la realización de biopsias prostáticas realizadas en régimen ambulatorio.
- ✓ Valorar la existencia en el periodo perioperatorio de insomnio, somnolencia diurna y fatiga utilizando escalas validadas para dichos eventos (escala de insomnio de Epworth, escala de somnolencia de Epworth y escala de fatiga de Krupp).

### Objetivos secundarios

- ✓ Valorar si existen diferencias en cuanto al insomnio, la somnolencia diurna y la fatiga postoperatoria, según la técnica anestésica utilizada.
- ✓ Valorar si se observan diferencias en la aparición de insomnio, somnolencia diurna y fatiga según el momento de administración de los fármacos.
- ✓ Valorar el grado de afectación en los pacientes según presenten antecedentes de insomnio, somnolencia (p.e.: SAOS) o síndromes de fatiga (ej.: SFC, fibromialgia, etc.) respecto al resto de la población.



## **IV.- JUSTIFICACIÓN**



Podemos valorar el interés de la realización de este trabajo desde varios ámbitos: teórico, metodológico y práctico.

### **1.- Justificación teórica**

Como ya se ha comentado en la introducción, aunque la interferencia de los fármacos anestésicos sobre el sueño es citada esporádicamente, pocos estudios se han centrado en este tema. Dichos estudios suelen presentar tamaños muestrales bajos o muestras con pacientes sometidos a anestésicos generales en cirugías con ingreso y con un postoperatorio doloroso. Dado que el ingreso hospitalario y el dolor pueden alterar por sí mismos el sueño del paciente actuando como factor de confusión, lo que planteamos en el presente estudio es analizar las interferencias entre la anestesia practicada y el descanso en pacientes ambulatorios tras una intervención quirúrgica que suele presentar una intensidad de dolor agudo postoperatorio baja o muy baja.

Por otra parte, los estudios realizados hasta el momento no han cuantificado con qué frecuencia aparecen los síntomas estudiados (insomnio, somnolencia diurna y fatiga) tras una anestesia.

El conocimiento de la interferencia entre la anestesia y el sueño nos puede ayudar a entender los mecanismos que regulan ambos, los cuales aún no están del todo aclarados.

### **2.- Justificación metodológica**

Como ya se ha mencionado, prácticamente la totalidad de los estudios realizados hasta la actualidad, que valoran las alteraciones del sueño secundarias a fármacos anestésicos, utilizan simples escalas visuales/verbales analógicas o escalas no validadas para que el paciente valore su percepción del sueño los días posteriores a una cirugía.

Consideramos que es más adecuado el uso de escalas validadas para valorar los eventos a estudio. A pesar de que lo que valoran es la percepción subjetiva del paciente de presentar insomnio, somnolencia diurna y fatiga, las escalas validadas nos permiten la reproducibilidad de los estudios, sin que los resultados se vean tan alterados como en escalas más subjetivas como puedan ser las escalas verbales/visuales analógicas. Por otra parte, el uso de las escalas validadas, dada su facilidad de aplicación y su bajo coste, permiten el reclutamiento de un mayor número de pacientes para estudios de este tipo en comparación con la polisomnografía o la actimetría.

Como ya se ha esbozado en el apartado anterior, si lo que se pretende es estudiar la interferencia de los anestésicos en la calidad del sueño, es lógico pensar que se debe alterar lo mínimo posible la rutina de sueño del paciente. Para ello debemos eliminar todos los factores de confusión posibles. Así pues, se decidió que la selección de la muestra fueran pacientes sometidos a biopsia prostática en una unidad de cirugía ambulatoria, que tras un periodo de vigilancia postanestésica y de adaptación al medio, eran dados de alta hospitalaria a sus domicilios para, por un lado, no llevar al paciente a un “ambiente extraño” que le dificulte conciliar y mantener el sueño y, por otro lado, no estudiar sus rutinas de sueño en un momento en el que el dolor pueda alterarlas. Por esta razón, los pacientes que requirieron ingreso o atención médica en el postoperatorio debidas a complicaciones del procedimiento fueron excluidos del estudio.

### 3.- Justificación práctica

Dado que actualmente no se toman medidas para identificar y tratar a pacientes que tengan predisposición a presentar alteraciones del sueño promovidas por la anestesia, se ha considerado pertinente proceder a su estudio para así valorar la gravedad del problema. De esta forma, se podrían elaborar protocolos que redujeran el elevado coste social, no calculado, del inadecuado sueño provocado por los fármacos anestésicos que causa en el individuo una disminución del rendimiento físico e intelectual, predisposición a accidentes, etc<sup>61</sup>. Por otra parte, algunos autores han sugerido que, entre otras morbilidades que se deben aún evaluar<sup>195</sup>, cifras de cortisol altas y un tono simpático elevado causado por un sueño inadecuado podría ser uno de los factores implicados en eventos isquémicos cardíacos en el postoperatorio<sup>179</sup>.

## **V.- METODOLOGÍA**



## 1.- Metodología clínica

### 1.1.-Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo prospectivo para valorar el insomnio, la somnolencia diurna y la fatiga inducida por los fármacos anestésicos más usados en nuestro medio (sevoflurano y propofol) en pacientes que van a ser sometidos a biopsia de próstata percutánea en régimen ambulatorio en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El proyecto fue elaborado siguiendo la normativa promulgada por la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para investigación médica en seres humanos, y fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)(Anexo II) y por la Comisión de Investigación e Innovación del sector Zaragoza II (Anexo III). Los pacientes incluidos en el estudio recibieron información acerca del proyecto, y dieron su consentimiento por escrito de forma voluntaria.

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la OMS y de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS. De esta manera, se garantizó el absoluto anonimato de los pacientes y que los datos no iban a ser utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos. La presentación de datos siempre fue agregada de tal modo que en ningún caso a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento el anonimato de los mismos.

Ninguno de los componentes del equipo de investigación presentaba conflictos de intereses, ni hubo fuentes de financiación económica para el desarrollo del proyecto.

### 1.2.- Ámbito

El presente estudio se realizó en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, centro hospitalario de tercer nivel. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530.500 personas.

### 1.3.- Población y periodo de estudio

Se incluyó en el estudio una muestra de pacientes mayores de edad que iban a ser sometidos a biopsia de próstata de manera programada y en régimen de cirugía ambulatoria en el Hospital Universitario Miguel Servet entre los meses de junio a octubre de 2015.

### 1.4.- Tamaño muestral

Para proceder al cálculo del tamaño muestral, en un primer momento se elaboró la media semestral de biopsias de próstata desde julio de 2013 a julio de 2015, obteniéndose una media de 280 pacientes al semestre. A partir de este universo y considerando un margen de error del 5%, una heterogeneidad del 50% y un nivel de confianza del 95% se obtuvo un tamaño muestral de 163 individuos. Para compensar posibles pérdidas se aumentó el tamaño muestral en 7% por lo que el número final necesario fueron 174 pacientes (Fig. 13).

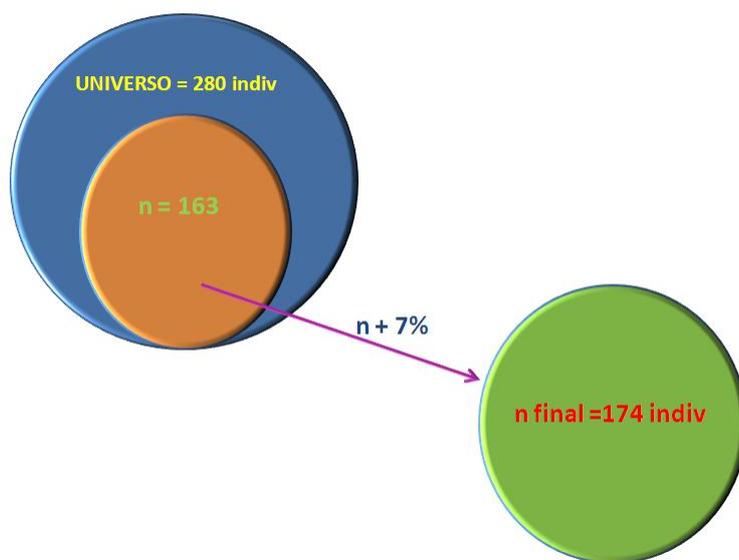


Fig. 13.- Cálculo del tamaño muestral.

El tamaño muestral se calculó mediante la calculadora de tamaño muestral on-line de netquest.com ([www.netquest.com/es/panel/calculadora-muestras.html](http://www.netquest.com/es/panel/calculadora-muestras.html)).

### 1.5.- Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- ✓ Pacientes adultos mayores de 18.
- ✓ Pacientes en un estado físico de I a III según la Sociedad Americana de

Anestesiología (ASA) (Tabla 5).

- ✓ Pacientes en régimen CMA.
- ✓ Pacientes que recibieron anestesia general (escala Ramsay III, IV o V) (Tabla 6)
- ✓ Consentimiento a formar parte del estudio.
- ✓ Pacientes sin antecedentes de interés o con patología con alteraciones del sueño considerada frecuente (SAOS, SAOS-Obesidad, sd. de piernas inquietas o fibromialgia)

Mientras que los criterios de exclusión fueron:

- ✓ Pacientes que tras cirugía requiriesen ingreso hospitalario o atención médica por complicaciones anestésicas o quirúrgicas.
- ✓ Negativa a colaborar en el estudio.
- ✓ Pacientes con alteraciones del sueño consideradas infrecuentes (insomnio familiar maligno, narcolepsia, parálisis del sueño, etc.).
- ✓ Pacientes sometidos a técnica anestésica balanceada (propofol+sevoflurano).

**Tabla 5.- Clasificación ASA**

ASA	Descripción
I	Paciente saludable no sometido a cirugía urgente
II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Ejemplo: cardiopatía severa no descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, ángor pectoris, infarto de miocardio antiguo, etc.
IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencia cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.
VI	Persona que ha sido declarada con muerte cerebral cuyos órganos serán utilizados para donación.

**Tabla 6.- Nivel de sedación. Escala de Ramsay.**

Nivel	Descripción
-------	-------------

- 
- |   |   |
|---|---|
| 1 | Ansioso y/o agitado.                                |
| 2 | Cooperador, orientado y tranquilo.                  |
| 3 | Responde a la llamada.                              |
| 4 | Dormido, con rápida respuesta a la luz o al sonido. |
| 5 | Respuesta lenta a la luz o al sonido.               |
| 6 | No hay respuesta.                                   |
- 

### 1.6.- Selección de pacientes

Dado que es un estudio observacional se decidió no aleatorizar a los pacientes en cuanto al tipo de anestesia y seleccionar a los pacientes que decidiesen colaborar en el estudio, hasta conseguir al menos un tamaño muestral de 174 individuos.

### 1.7.- Diseño del cuestionario

Tras la revisión de la literatura sobre el tema estudio se confeccionó un cuestionario. Dicho cuestionario fue revisado por dos anestesiólogos: uno del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) y otro del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). Ambos coincidieron en introducir preguntas acerca de la satisfacción del paciente. Posteriormente, se pasó el cuestionario a 15 personas sin ninguna relación con el ámbito médico para comprobar si el lenguaje utilizado era comprensible y la forma de redacción y presentación era la adecuada. No se requirieron modificaciones previas de cara al estudio piloto.

Con el cuestionario se realizó una prueba piloto con 30 pacientes<sup>198</sup> en la que se comprobó la aplicabilidad del cuestionario. Dicha prueba piloto se hizo sobre pacientes sometidos a herniorrafias inguinales en régimen ambulatorio. Esta prueba mostró que la situación laboral puede actuar como factor de confusión, ya que los pacientes con situación laboral activa presentaban menores puntuaciones en las escalas utilizadas para valorar los eventos, dado que la baja laboral les permitía descansar más. Por esta razón, se decidió realizar el estudio en un grupo más homogéneo de pacientes, como en la biopsia prostática, y recoger la variable de situación laboral.

Con los cambios comentados se dio por finalizado el diseño del cuestionario (hoja de recogida de datos, [Anexo IV](#)). Una vez ya iniciada la recogida de datos se realizaron análisis intermedios de los datos a los 30 y 75 pacientes, que no obligaron a nuevos cambios.

La hoja de información al paciente y el consentimiento informado se realizó a partir de las indicaciones del CEICA ([Anexo V](#))

El cuestionario u hoja de recogida de datos definitivo ([Anexo IV](#)) consta de diferentes apartados:

- ✓ En un primer apartado, se recogían los valores demográficos: sexo, edad, datos antropométricos (según constaban en la hoja preoperatoria), antecedentes de interés (considerando aquellos que cursen con alteraciones del sueño, ver criterios de inclusión exclusión), medicación de interés (que interfiera en el sueño) y situación laboral.
- ✓ En un segundo apartado, se recogen los datos del intraoperatorio. Básicamente la técnica anestésica (endovenosa o inhalatoria), premedicación (a fin de detectar premedicaciones), fármacos utilizados (considerando: midazolam, flunitrazepam, propofol, fentanilo, remifentanilo, alfentanilo, protóxido de nitrógeno, sevoflurano, corticoides y hora de realización (posteriormente se agruparon en mañana (de 08:00 a 12:00h), mediodía (de 12:00 a 16:00h) y tarde, de 16:00 a 20:00h).
- ✓ Otro apartado reúne los cuestionarios validados, adaptados a nuestro medio. Estos cuestionarios son: escala de insomnio de Epworth ([Tabla 1](#)), escala de somnolencia diurna de Epworth ([Tabla 2](#)) y escala de intensidad de fatiga de Krupp (adaptada por Bulbena) ([Tabla 3](#)). Para todas las escalas el paciente debía de responder triplemente a cada pregunta (*vid.* Recogida de datos): una en referencia al mes previo a la cirugía (realizada previamente a la cirugía) y otras en referencia a la semana y al mes posterior a la cirugía (estas dos últimas vía telefónica a los 7 y 30 días). En la siguiente página se comentan las razones por las que se decidió utilizar estas escalas.
- ✓ Posteriormente se realizan 5 preguntas para valorar si el dolor había interferido en el descanso la semana posterior a la cirugía, con la finalidad de tratarlo como factor de confusión si apareciera ([Tabla 7](#)).
- ✓ Finalmente se le preguntaba al paciente si estaba satisfecho con el trato recibido por parte de los investigadores y si volvería a participar en un estudio de estas características.

Tabla 7.- Cuestionario breve de dolor

Valoración del dolor			
1-¿Cómo considera el control del dolor post-IQ?	Bueno (0)	Malo (1)	Regular (2)
2-¿El dolor ha interferido en su descanso?	Sí (0)		No (1)
3-¿En algún momento el dolor le ha despertado?	Sí (0)		No (1)
4-¿En cuántas ocasiones el dolor le ha dificultado conciliar el sueño?	O Nunca (0)		
	O Excepcionalmente. 1 o 2 noches la última semana(1)		
	O >2 noches la última semana (2)		
	O Prácticamente todas las noches (3)		
5-¿En cuántas ocasiones el dolor le ha despertado la última semana?	O Nunca (0)		
	O Excepcionalmente. En 1 o 2 ocasiones la última semana (1)		
	O 1 o 2 veces, >2 noches la última semana (2)		
	O >2 veces, >2 noches a la semana (3)		
	O <2 veces prácticamente todas noches (4)		
	O Todas las noches una o varias veces		
	O >2 veces prácticamente todas noches (5)		

Dado que no hay diferencias significativas entre las diferentes escalas para la valoración del insomnio<sup>55</sup>, nos decantamos por el test de Epworth por su aplicabilidad. Con la escala de insomnio de Epworth (Tabla 1) se realizan al sujeto a estudio 7 preguntas. En las preguntas en que la respuesta es dependiente de tiempo (preguntas 6 y 7), se adaptaron dependiendo del periodo de tiempo en el que nos encontremos (mes preoperatorio y postoperatorio y semana postoperatoria). Según los resultados se clasifican en no insomnio, insomnio leve, insomnio moderado e insomnio severo.

Para valorar la somnolencia diurna se decidió utilizar la escala de somnolencia diurna de Epworth (Tabla 2), ya que es la más utilizada en la valoración del insomnio<sup>55</sup> y la que mayor valor predictivo positivo presenta para la identificación de somnolencia<sup>68</sup>. En esta escala, el evaluado debe responder a la pregunta de con qué frecuencia se queda dormido en las situaciones que se le exponen. El paciente puede dar las siguientes respuestas: nunca se ha dormido (0 puntos); escasa posibilidad de dormirse (1 punto); moderada posibilidad de dormirse (2 puntos) o elevada posibilidad de dormirse (3 puntos). Sumando la totalidad de los puntos podemos valorar la somnolencia (ver Tabla 2).

La última escala que utilizamos es la escala de intensidad de fatiga de Krupp<sup>69</sup> (adaptada por Bulbena<sup>70</sup>) (Tabla 3). Esta escala es utilizada para la valoración de este síntoma

en neurología y se decidió usarla porque ya había sido utilizada para valorar trastornos del sueño<sup>71</sup> y mostrado una consistencia interna elevada y fiabilidad test-retest adecuada<sup>72</sup>. Consta de 9 ítems con respuesta de intensidad creciente y que el paciente puntúa entre 1 y 7 (escala tipo Likert).

### 1.8.- Recogida de datos

Tras dar su autorización para formar parte del estudio y de informarles de que se le realizarían encuestas telefónicas se comenzaba a recoger datos. La recogida de datos se realiza por fases.

En una primera fase, se recogían los datos sociodemográficos del paciente y se les realizaban los tres test preoperatorios (escala de insomnio de Epworth, escala de somnolencia de Epworth y escala de fatiga de Krupp). Tras ello, se realizaba la intervención quirúrgica y posteriormente se recogían los datos referentes al intraoperatorio a partir de la hoja de anestesia.

En una segunda fase, se realiza al paciente una encuesta telefónica 7 días después de la intervención, en la que se repetían las tres escalas anteriormente citadas. En este momento también se realizan las preguntas referentes al dolor como factor de confusión.

Para finalizar, se realiza al paciente una encuesta telefónica a los 30 días de la intervención, en la que se volvían a realizar las tres escalas y se le preguntaba por el grado de satisfacción respecto a su participación en el estudio.

Con el fin de disminuir la variabilidad entre observadores, todas las entrevistas fueron realizadas por la misma persona, el investigador principal.

### 1.9.-Protocolo asistencial

Cuando el paciente ingresa en la Unidad de Cirugía Sin Ingreso (UCSI) se siguieron los protocolos de la unidad según procedimiento quirúrgico ([Anexo VI](#)). La aplicación de la anestesia (elegida por el anesthesiólogo que está en quirófano, según criterios clínicos) y la valoración y el manejo de las diferentes situaciones clínicas evaluadas en el estudio se realizaron de acuerdo con los estándares seguidos en la UCSI.

### Grupo anestesia endovenosa

En este grupo se valoró la administración de premedicación con midazolam e.v. (0,02mg/kg, aprox.) previa a la entrada a quirófano. Ya en quirófano, se administró para proceder a la biopsia propofol e.v. (dosis-respuesta) la dosis necesaria para conseguir la pérdida del reflejo palpebral. Se administrarán dosis adicionales de propofol con la finalidad de mantener un grado de sedación 5-6 en la escala de Ramsay (Tabla 6).

### Grupo anestesia inhalatoria

De igual manera que en el grupo al que se le administró anestesia endovenosa, en este grupo se valoró individualmente la premedicación con midazolam e.v. (0,02mg/kg, aprox.) previa a la entrada a quirófano. La inducción se realizó con sevoflurano al 6% con la técnica de capacidad vital (invitando al paciente a que realice maniobras de inspiración de capacidad vital forzada) hasta la pérdida del reflejo palpebral. Se mantuvo la sedación con la dosis de sevoflurano necesaria para adecuar el paciente a un grado de sedación 5-6 en la escala de Ramsay (Tabla 6).

#### 1.10.- Variables

Se recogen 106 variables. Aparecen resumidas en la Tabla 8.

#### Datos demográficos

- ✓ **Edad** (años): Variable cuantitativa continua medida en años cumplidos.
- ✓ **ASA** (I/II/III): Variable cualitativa ordinal.
- ✓ **Situación laboral** (En activo/Jubilado o en desempleo): Variable cualitativa nominal.
- ✓ **Antecedentes patológicos** (AP) de interés (No AP/Fibromialgia-SFC/Insomnio/Otros trastornos del sueño/Obesidad): Variable cualitativa nominal. Se consideran solo aquellos antecedentes que pueden interferir en el sueño.
- ✓ **Fármacos de interés** (No/Somníferos/Otros): Variable cualitativa nominal. Se consideran sólo aquellos que puedan interferir en el descanso.

#### Datos del intraoperatorio

- ✓ **Técnica anestésica** (endovenosa/inhalatoria): Variable cualitativa nominal.
- ✓ Administración de:

- **Midazolam** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - **Flunitrazepam** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - **Fentanilo** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - **Remifentanilo** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - **Alfentanilo** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - **Propofol** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - **Protóxido de nitrógeno** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - **Sevoflurano** (Sí/No): Variable cualitativa nominal dicotómica.
- ✓ **Hora de administración del anestésico.** Posteriormente, se procede a agrupación en tres grupos (de 08:00 a 12:00 h grupo mañana, de 12:00 a 16:00 h grupo mediodía y de 16:00 a 20:00 h grupo tarde). Variable cualitativa nominal.

### Datos sobre el insomnio

- ✓ **Escala de insomnio de Epworth** (Tabla 1): A cada una de las siete preguntas de la escala le corresponderían tres variables (preoperatoria, postoperatoria a los 7 días y postoperatoria a los 30 días).
- **Pregunta 1, ¿Cómo consideras la calidad de tu sueño?** [Muy buena (1pto.)/Aceptablemente buena (2ptos.)/Ligeramente pobre (3ptos.)/Muy pobre (4ptos.)]: Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 2, ¿Aproximadamente cuántos minutos necesita usualmente para dormirse una vez que decide ir a dormir?** [0-20min. (1pto.)/21-30min. (2 pts.)/31-60min. (3 pts.)/>60min. (4 pts.)]: Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 3, ¿Cuántas veces te despiertas por la noche?** [Ninguna (1pto.)/1-3 (2ptos.)/4-5 (3ptos.)/>5 (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 4, ¿Últimamente cuántas horas has dormido realmente, sin contar las que estuviste despierto?** [8 horas (1pto.)/6-7h (2ptos.)/5-6h (3ptos.)/<5h (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.

- **Pregunta 5, ¿Te sentiste con sueño durante el día?** [nunca (1pto.)/Un poco (2ptos.)/Bastante (3ptos.)/Todo el tiempo (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 6, ¿Cuántas veces tomó productos de venta libre para conciliar el sueño?** [Nunca (1pto.)/1-7 al mes o 1-2 a la semana (2ptos.)/ 8-20mes o 2-5 a la semana (3ptos.)/ >20 al mes o >5 a la semana (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 7, ¿Cuántas veces tomó medicamentos prescritos para conciliar el sueño?** [Nunca (1pto.)/1-7 al mes o 1-2 a la semana (2ptos.)/ 8-20mes o 2-5 a la semana (3ptos.)/ >20 al mes o >5 a la semana (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
- ✓ **Puntuación total en la escala de Epworth** (le corresponderían tres variables (preoperatoria, postoperatoria a los 7 días y postoperatoria a los 30 días). Suma total de los puntos en cada etapa. Variable cuantitativa discreta.

### **Datos sobre la somnolencia**

- ✓ **Escala de somnolencia de Epworth** (Tabla 2): A cada una de las ocho preguntas de la escala le corresponderían tres variables (preoperatoria, postoperatoria a los 7 días y postoperatoria a los 30 días).
- **Pregunta 1, Probabilidad de que le entre sueño leyendo sentado cómodamente durante el día** [Nunca o baja probabilidad (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 2, Probabilidad de que le entre sueño viendo la televisión durante el día** [Nunca o baja probabilidad (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 3, Probabilidad de que le entre sueño estando sentado inactivo en un lugar público** [Nunca o baja probabilidad

- (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
- **Pregunta 4, Probabilidad de que le entre sueño como pasajero en un viaje de una hora sin paradas** [Nunca o baja probabilidad (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 5, Probabilidad de que le entre sueño estando estirado para descansar el mediodía cuando las circunstancias lo permiten** [Nunca o baja probabilidad (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 6, Probabilidad de que le entre sueño estando sentado hablando con otra persona** [Nunca o baja probabilidad (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 7, Probabilidad de que le entre sueño estando sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol** [Nunca o baja probabilidad (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
  - **Pregunta 8, Probabilidad de que le entre sueño estando en el coche parado por el tránsito unos minutos** [Nunca o baja probabilidad (1pto.)/ligera probabilidad (2ptos.)/Moderada probabilidad (3ptos.)/Alta probabilidad (4ptos.)]. Variable cuantitativa discreta, ya que se considera la puntuación.
- ✓ **Puntuación total de la escala de somnolencia de Epworth** (idem). Variable cuantitativa discreta. Es la suma de las puntuaciones de las preguntas.

### **Datos sobre la fatiga**

- ✓ **Escala de fatiga de Krupp (Tabla 3):** Se trata de un formulario tipo Likert, en la cual el individuo puntúa de 1 a 7 el grado de acuerdo con la afirmación que se le da. A cada una de las nueve preguntas de la escala le corresponden tres variables (preoperatoria, postoperatoria a los 7 días y postoperatoria a los 30 días).
  - **Ítem 1, Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 2, El ejercicio me produce fatiga** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 3, Me fatigo fácilmente** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 4, La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 5, La fatiga me produce con frecuencia problemas** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 6, La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 7, La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades.** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 8, La fatiga es uno de mis tres síntomas que mas me incapacitan** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
  - **Ítem 9, La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social** [1/2/3/4/5/6/7]. Variable cuantitativa discreta.
- ✓ **Media de la puntuación de Krupp (idem).** Valor de la media de las puntuaciones de los ítems del test de Krupp. Variable cuantitativa continua.

### **Datos sobre el dolor postintervención y el descanso**

- ✓ **Consideración del control del dolor en el postoperatorio** [Bueno/Regular/Malo]. Variable cualitativa nominal.
- ✓ **Interferencia del dolor por sueño (subjetivo)** [Sí/No]. Variable cualitativa dicotómica.
- ✓ **Despertares por dolor** [Sí/No]. Variable cualitativa dicotómica.

- ✓ **Numero de despertares por dolor durante la primera semana postoperatoria** [Nunca/Excepcionalmente/ 1 o 2 veces en >2 noches/ >2 veces en >2 noches/<2 veces casi todas las noches/>2 veces casi todas las noches]. Variable cualitativa.
- ✓ **Dificultades de conciliación del sueño por dolor** en la primera semana postoperatoria [Nunca/1-2 noches/>2 noches/prácticamente todos los días]. Variable cualitativa.

**Datos sobre la satisfacción del paciente respecto al estudio**

- ✓ **Satisfacción con el trato recibido** [Sí/No]. Variable cualitativa dicotómica.
- ✓ **Causa de la insatisfacción.** Variable cualitativa.
- ✓ **¿Volvería a participar?** [Sí/No]. Variable cualitativa dicotómica.

Tabla 8.- Variables recogidas.

Variables		
Grupo	Variable	Tipo de variable
Datos demográficos	Edad	Cuantitativa
	Situación laboral	En activo/ Jubilado-desempleado
	ASA	Cualitativa (I/II/III)
	Antecedentes de interés	Cualitativa (No AP/SAOS/ SFC- Fibromialgia /Insomnio/Obesidad)
	Fármacos de interés	Cualitativa (No/Somníferos/ Otros)
Intraoperatorio	Técnica anestésica	Cualitativa (Endovenosa/Inhalatoria)
	Midazolam	Dicotómica (Si/No)
	Flunitrazepam	
	Fentanilo	
	Remifentanilo	
	Alfentanilo	
	Propofol	
	Protóxido	
	Sevoflurano	
	Hora de inducción	Cualitativa (hora)
Escala Epworth insomnio (A cada casilla corresponden tres variables, una para el pre y otras para el postoperatorio a los 7 y a los 30 días)	Pregunta 1 pre y postop.	Cuantitativa discreta(puntuación)
	Pregunta 2 pre y postop.	
	Pregunta 3 pre y postop.	
	Pregunta 4 pre y postop.	
	Pregunta 5 pre y postop.	
	Pregunta 6 pre y postop.	
	Pregunta 7 pre y postop.	
TOTAL pre y postop.	Cuantitativa discreta	
Escala Epworth somnolencia	Pregunta 1 pre y postop.	Cuantitativa discreta

(A cada casilla corresponden tres variables, una para el pre y otras para el postoperatorio a los 7 y a los 30 días)	Pregunta 2 pre y postop.	
	Pregunta 3 pre y postop.	
	Pregunta 4 pre y postop.	
	Pregunta 5 pre y postop.	
	Pregunta 6 pre y postop.	
	Pregunta 7 pre y postop.	
	Pregunta 8 pre y postop.	
	Total pre y postop.	Cuantitativa discreta
Escala Krupp (A cada casilla corresponden tres variables, una para el pre y otras para el postoperatorio a los 7 y a los 30 días)	Pregunta 1 pre y postop.	Cuantitativa discreta (Escala tipo Likert de 1 a 7)
	Pregunta 2 pre y postop.	
	Pregunta 3 pre y postop.	
	Pregunta 4 pre y postop.	
	Pregunta 5 pre y postop.	
	Pregunta 6 pre y postop.	
	Pregunta 7 pre y postop.	
	Pregunta 8 pre y postop.	
	Pregunta 9 pre y postop.	
Media pre y postop.	Cuantitativa continua	
Dolor y descanso	Pregunta 1	Cualitativa
	Pregunta 2	Dicotómica (Sí/No)
	Pregunta 3	Cualitativa
	Pregunta 4	
	Pregunta 5	
Satisfacción	Satisfacción con el trato (causas)	Dicotómica (Sí/No)
	Repetiría colaboración	Dicotómica (Sí/No)

## 2.- Metodología estadística

### 2.1.- Análisis estadístico

Los datos fueron introducidos y analizados con el programa informático de software estadístico SPSS Statistics® para Windows® versión 22.0 (IBM Incorporated®, Armonk, NY, EE.UU.).

Los contrastes de hipótesis utilizados fueron bilaterales, siendo la significación estadística con un valor de  $p < 0,05$ .

Se describieron las variables cuantitativas mediante medidas estadísticas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación típica DT y rango intercuartílico RI), mientras que para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes. El análisis comparativo de variables cuantitativas se realizó con el test de T-Student (valorando

previamente normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov) y, para las variables cualitativas, el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fischer, dependiendo de la distribución de valores en la tabla de contingencia.

La evolución del insomnio y la somnolencia diurna tras la intervención se realizó a partir del test de Wilcoxon. Por otro lado, la evolución de la fatiga se valoró mediante el test T de Student para datos apareados.

Se consideraron posibles variables de confusión (modificadoras del resultado final), el dolor postoperatorio y el estado laboral. Por este motivo, se comprobó que no existían diferencias estadísticamente significativas frente a estas variables en los grupos de estudio.

## **2.2.- Control de sesgos**

Se intentó diseñar el estudio de manera que se minimizara al máximo la existencia de sesgos.

### *2.2.1.- Control de sesgos de selección*

Para evitarlo, se aumentó el tamaño muestral en un 7% para evitar sesgos por pérdidas.

Dado que el objetivo principal de esta tesis no es la comparación en la aparición de los síntomas estudiados según el tipo de anestesia administrada no se realizó aleatorización.

Por la naturaleza del estudio no procede el control del sesgo de Berkson, ya que el factor a estudio no implica a la población general, ya que sólo se aplican los fármacos a estudio en el ámbito hospitalario.

### *2.2.2.- Control de sesgo de información*

Se reduce el riesgo con la aplicación de escalas validadas en nuestro medio (escala de insomnio de Epworth, escala de insomnio de Epworth y escala de fatiga de Krupp), que son lo suficientemente sensibles y específicas para medir las variables a estudio. También el hecho de que sea sólo un entrevistador el que recoja la información favorece el control de este sesgo.

El control de sesgos de memoria y el control de sesgos de sospecha diagnóstica no proceden en este estudio.

### 2.3.- Factores de confusión

Se pretende minimizarlos al realizar el diseño del estudio.

El realizar el estudio en pacientes en régimen ambulatorio facilita que el paciente no cambie sus hábitos de sueño. Además, al ser un procedimiento poco agresivo, nos aseguramos que el paciente se incorpore rápidamente a su actividad habitual. Por otro lado, al ser un procedimiento de mínima invasividad hace que el dolor postoperatorio sea mínimo y no interfiera en el sueño.

En un estudio similar en herniorrafias inguinales, se observó que la baja laboral actuaba de factor de confusión, ya que al tener mayor tiempo para descansar los pacientes que se encontraban previamente activos presentaban menor insomnio, somnolencia o fatiga<sup>198</sup>. En nuestro estudio analizamos la posible interferencia del dolor y la situación laboral del paciente en el sueño de éste.

Por lo tanto, y aunque se considera que con el diseño actual del estudio se minimizan los riesgos, se valoraron la baja laboral y el dolor como factores de confusión y se analizaron.

### 3.- Cronograma

Se muestran de forma aproximada en el siguiente cronograma los principales pasos desarrollados para la realización de este estudio (Fig. 14.- Cronograma. Fig. 14):

- ✓ Documentación: de junio de 2010 a octubre de 2015.
- ✓ Recogida de datos: de junio de 2015 a octubre de 2015.
- ✓ Introducción datos en base informática: de junio de 2015 a octubre de 2015.
- ✓ Análisis de los datos: octubre de 2015.
- ✓ Redacción del trabajo: de Septiembre de 2015 a noviembre de 2015.

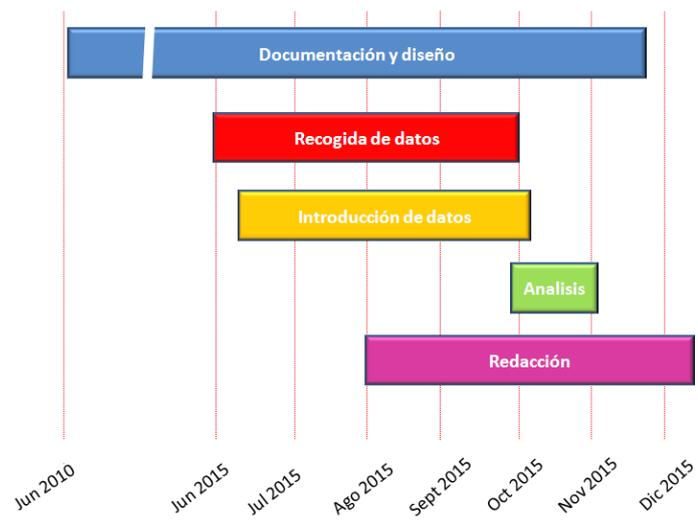


Fig. 14.- Cronograma.



## **VI- RESULTADOS**



A continuación se describen los resultados agrupados en los siguientes epígrafes:

- ✓ Datos sociodemográficos.
- ✓ Antecedentes médicos.
- ✓ Perioperatorio.
- ✓ Escala de insomnio de Epworth.
- ✓ Escala de somnolencia diurna de Epworth.
- ✓ Escala de fatiga de Krupp.
- ✓ Dolor y descanso.
- ✓ Satisfacción.
- ✓ Relación de tipo de anestesia con eventos estudiados.
- ✓ Relación hora de intervención con eventos estudiados.
- ✓ Relación antecedentes de interés con eventos estudiados.

## 1.- Datos sociodemográficos

Es obvio decir que el 100% de los pacientes son varones. El resto de datos sociodemográficos se describen a continuación.

### 1.1.- Edad

La mediana de edad fue de 64 años con un rango intercuartílico Q1-Q3 de de 57 a 70 años (Fig. 15). La edad mínima fue de 45 años y la mayor de 77 años. La edad media fue de 62,99 años con una desviación estándar de 7,99 años.

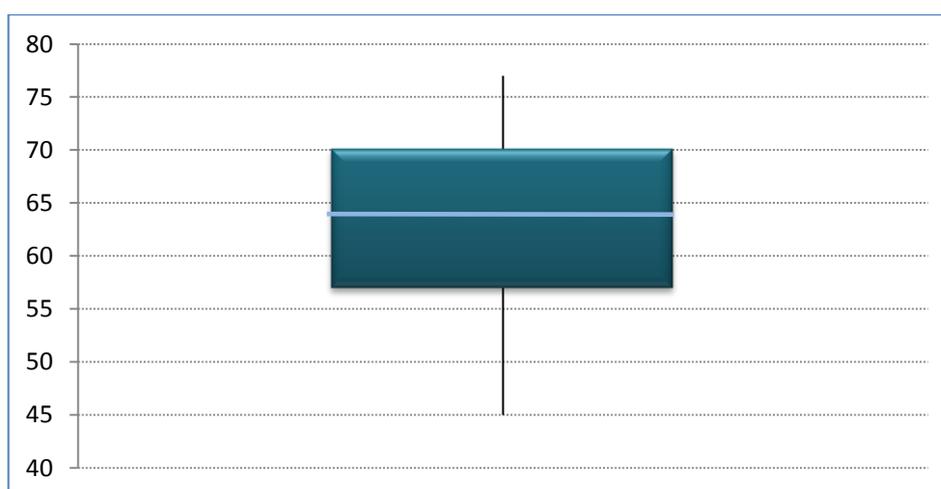


Fig. 15.- Distribución de la edad en la muestra.

## 1.2.- Situación laboral

Respecto a la situación laboral el 58,6% (102 pacientes) estaban jubilados o desempleados, mientras que el 41,4% (72 pac.) estaban en activo (Fig. 16).

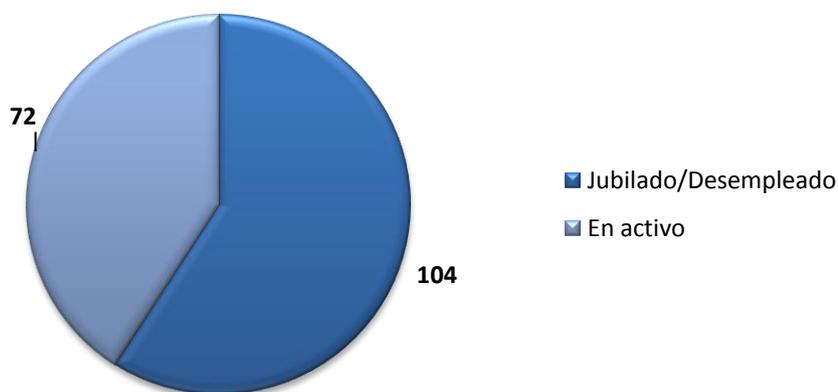


Fig. 16.- Distribución de la situación laboral en los pacientes de la muestra.

## 2.- Antecedentes médicos

A continuación se describen los antecedentes recogidos.

### 2.1- ASA

El 27% (47) de los pacientes fueron considerados ASA I, el 46% (80 pac.) ASA II mientras que el 27% (47 pac.) eran ASA III. La consideración de ASA IV suponía criterio de exclusión en el estudio.

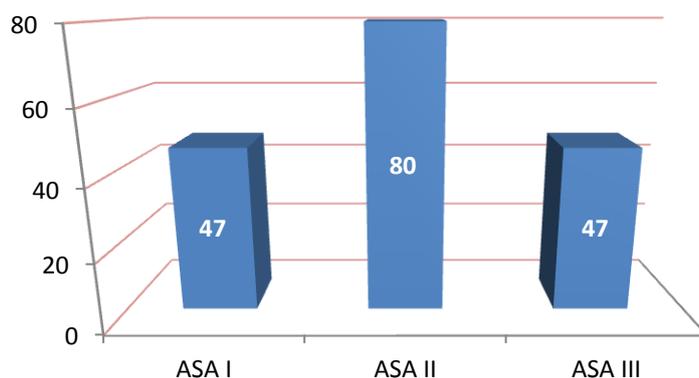


Fig. 17.- Distribución de la clasificación ASA (en pac.)

## 2.2.- Antecedentes de interés

No tenían antecedentes de interés relacionados con el sueño el 66,1% (115) de los pacientes, mientras que sí los presentaban el 33,9% de los pacientes (59). De estos 59 pacientes, 16 (9,2%) presentaban insomnio, 3 (1,7%) sufrían Fibromialgia-SFC, 32 (18,4%) eran SAHOS o roncadors habituales y mientras que 8 (4,6%) presentaban otros trastornos (Fig. 18).

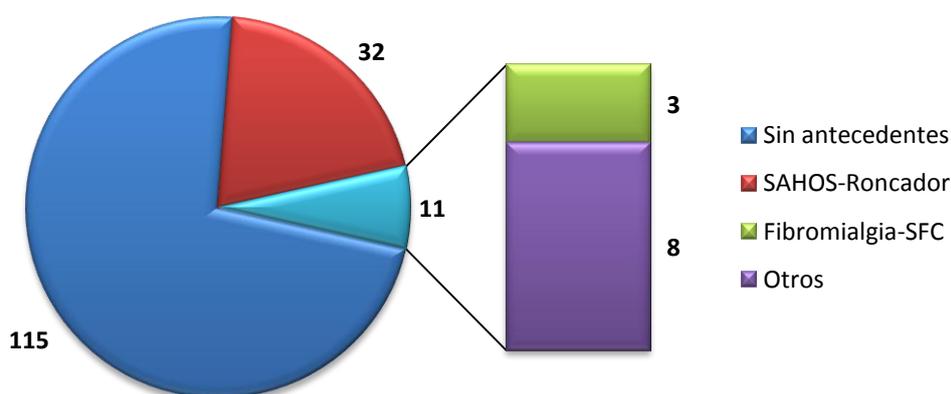


Fig. 18.- Antecedentes de interés.

## 2.3- Tratamientos de interés

El 87,4% (152) de los pacientes no tomaba ninguna medicación que interfiriera con el sueño. El 9,2% (16) tomaba, al menos ocasionalmente, medicación para conciliar el sueño. Y en el 3,4% (6) restante se detectaron otras medicaciones que pueden interferir en el sueño. (Fig. 19).

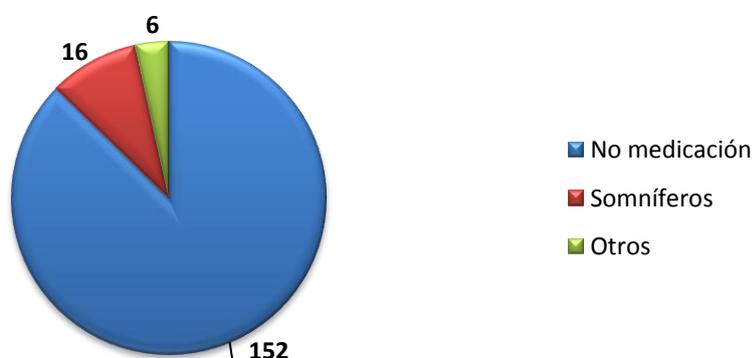


Fig. 19.- Distribución de los tratamientos de interés seguidos por los pacientes.

### 3.- Perioperatorio

Los resultados observados en el perioperatorio inmediato se describen a continuación.

#### 3.1.- Premedicación

Se premedicó con midazolam al 56,9% (99) de los pacientes, mientras que al 43,1% (75) no se les administró ninguna premedicación o ésta no constaba en la hoja de anestesia. En ningún paciente se detectó premedicaciones “infrecuentes” (flunitrazepam, escopolamina, etc.) (Fig. 20).

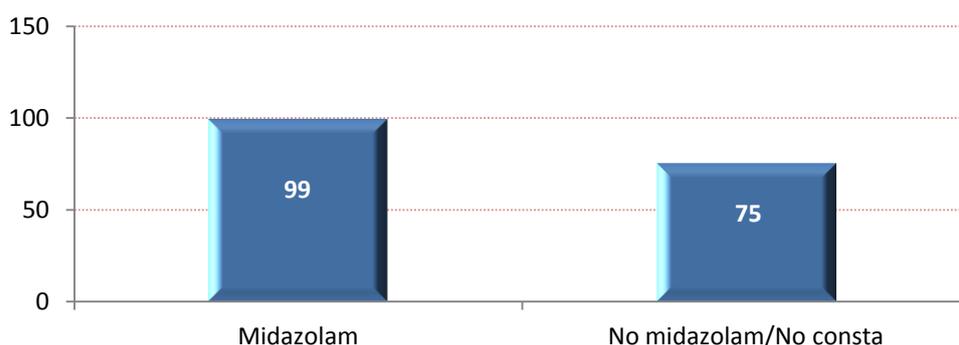


Fig. 20.- Premedicación

#### 3.2.- Tipo de anestesia

La mayor parte de los pacientes, exactamente el 87,4% (150), recibieron anestesia endovenosa con propofol, contra el 13,8% (24pac.) en los que se realizó anestesia inhalatoria con sevoflurano.

Al 41,4% (72) de los pacientes se les administró fentanilo, de ellos 61 pacientes pertenecían al grupo de anestesia endovenosa (35,05% sobre el total de pacientes) y 11 pacientes al grupo de anestesia inhalatoria (6,32% sobre el total de pacientes). No se detectaron otras medicaciones durante la anestesia (protóxido de nitrógeno, remifentanilo, etc.)(Fig. 21).

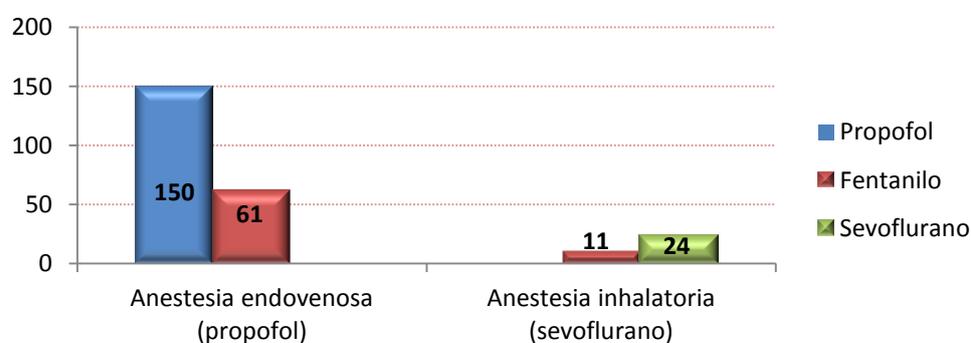


Fig. 21.- Tipo de anestesia

### 3.3.- Hora de la intervención

Se agruparon las horas en tres grupos: mañana (de 08:00 a 12:00 h), mediodía (de 12:00 a 16:00h) y tarde (de 16:00 a 20:00h). El 11,5% (20pac.) de los pacientes se intervino por la mañana, el 19% (33pac.) al mediodía y el 69,5% (121pac.) por la tarde (Fig. 22).

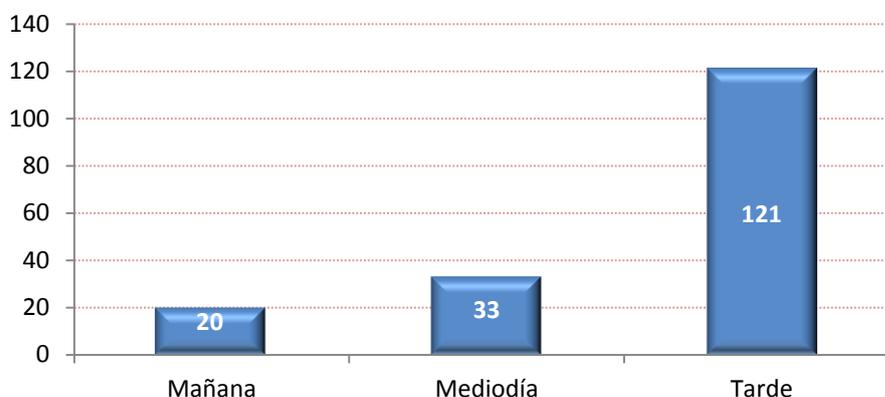


Fig. 22.- Hora de intervención

## 4.- Escala de insomnio de Epworth

A continuación se describen los resultados globales del test de insomnio de Epworth, para posteriormente analizarlo pregunta por pregunta.

### 4.1.- Resultado del global

La escala de de insomnio de Epworth en referencia al estado preoperatorio nos muestra una puntuación media de 10,52 con una desviación estándar (DE) de 3,36. En el postoperatorio a la primera semana la media fue de 10,94 con una desviación estándar de 3,5; mientras que a los 30 días la media es de 10,18 con una desviación estándar de 3,3. En la siguiente tabla (Tabla 9) e imagen (Fig. 23) se exponen los estadísticos más relevantes.

Tabla 9.- Principales estadísticos de la escala de insomnio de Epworth

	Media	DE	Mediana	Varianza
Epworth insomnio preop.	10,52	3,36	9,5	11,38
Epworth insomnio 7 días	10,94	3,5	10	12,28
Epworth insomnio 30 días	10,18	3,3	9	10,92

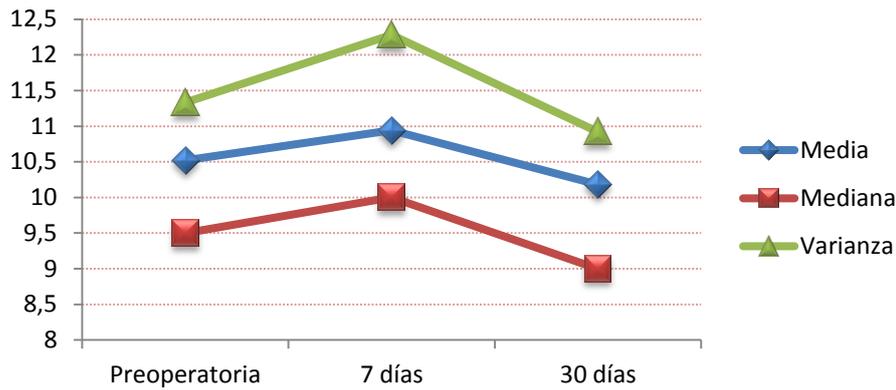


Fig. 23.- Evolución temporal de los estadísticos de la puntuación total de la escala de Epworth

Analizando estos datos con la prueba para datos apareados de Wilcoxon se observa que hay diferencias estadísticamente significativas (Tabla 10) entre:

- ✓ La puntuación preoperatoria y la puntuación a los 7 días postoperatorios ( $p=0,02$ ).
- ✓ La puntuación preoperatoria y la puntuación postoperatoria a los 30 días ( $p=0,013$ ).
- ✓ La puntuación postoperatoria a los 7 y a los 30 días ( $p<0,001$ ).

Tabla 10.- Significación estadística de la comparación entre las puntuaciones de la escala de insomnio de Epworth

Comparación de puntuaciones insomnio	P
Epworth preoperatorio vs Epworth a los 7 días postop.	0,02
Epworth a los 7 días vs Epworth a los 30 días postop.	<0,01
Epworth preoperatorio vs Epworth a los 30 días postop.	0,013

El evento insomnio, entendiéndose éste como puntuación en el test de insomnio de Epworth mayor en el postoperatorio a los siete días que en el preoperatorio, aparece en el 40,8% (71) de los pacientes, mientras que la puntuación era igual en el 36,8% (64) pacientes, y la puntuación era mayor en el preoperatorio en el 22,4% (39) pacientes (Fig. 24).

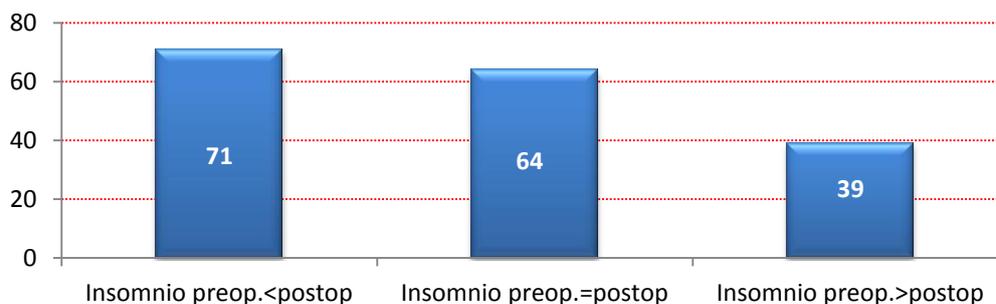


Fig. 24.- Comparaciones de las puntuaciones en el test de insomnio de Epworth

Al valorar la incidencia de insomnio según el grado (leve/moderado/severo) aplicando la puntuación de la escala de insomnio de Epworth a lo largo de las observaciones, vemos que en el postoperatorio a los siete días encontramos más pacientes con insomnio leve y moderado que en el preoperatorio y en el postoperatorio a los treinta días. Mientras que para el insomnio severo no se observan excesivas variaciones (Fig. 25).

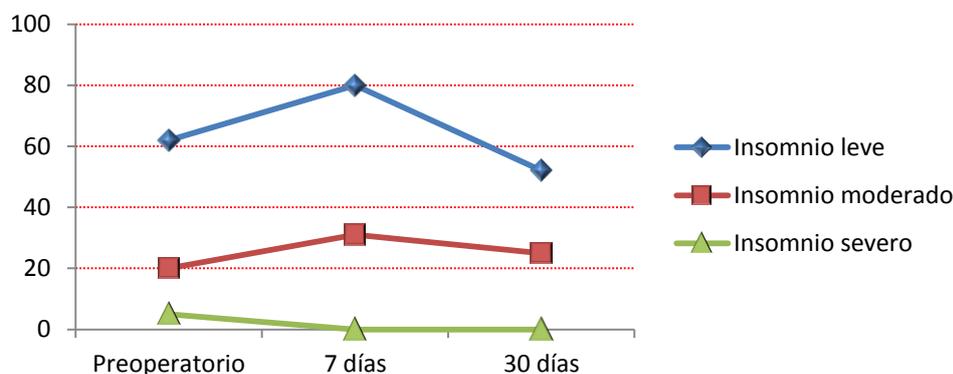


Fig. 25.- Evolución de número de pacientes observados según grado de insomnio a lo largo de las observaciones

Si comparamos los resultados con Chi cuadrado o Test exacto de Fisher (según corresponda) obtenemos las siguientes significaciones estadísticas (Tabla 11). En el insomnio leve hay diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p < 0,001$ ) y entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días, mientras que no las hay entre el postoperatorio a los siete y a los treinta días ( $p = 0,091$ ). En el insomnio moderado hay diferencias entre todas las comparaciones posibles ( $p < 0,001$ ). Para el insomnio severo no se pueden hacer las comparaciones por no poder realizar las tablas de contingencia.

Tabla 11.- Significaciones estadísticas entre las diferencias en el mismo grado de insomnio en las diferentes observaciones

Grado de insomnio	Comparación	Prueba	Significación (p)
Leve	Preop. vs Postop. a los 7d.	Chi cuadrado	<0,001
	Preop. vs Postop. a los 30d.	Chi cuadrado	<0,001
	Postop. a los 7d. vs 30 d.	Chi cuadrado	0,091
Moderado	Preop. vs Postop. a los 7d.	Chi cuadrado	<0,001
	Preop. vs Postop. a los 30d.	Fisher	<0,001
	Postop. a los 7d. vs 30 d.	Fisher	<0,001
Severo	Preop. vs Postop. a los 7d.	No procede la comparación, ya que en las variables insomnio severo a los 7 días y a los 30 días el valor es constante (=0)	
	Preop. vs Postop. a los 30d.		
	Postop. a los 7d. vs 30 d.		

## 4.2.- Resultados por ítems

A continuación se desglosan los resultados por preguntas y las significaciones estadísticas entre éstas. Al final del apartado se incluye un cuadro resumen con los estadísticos y las correlaciones (Tabla 12).

### 4.2.1- Pregunta 1: ¿Cómo consideras la calidad de tu sueño?

Las respuestas se distribuyen de la siguiente manera (Fig. 26):

- ✓ En el preoperatorio, el 46,55% (81) de los pacientes consideran la calidad de su sueño como “muy buena”, 43,1% (75) como aceptablemente buena, 7,47% (13) como ligeramente pobre y 2,87% (5) la consideran muy pobre.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 45,4% (79) de los pacientes consideran la calidad de su sueño como “muy buena”, 32,75% (57) como aceptablemente buena, 18,39% (32) como ligeramente pobre y 3,44% (6) la consideran muy pobre.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 49,42% (86) de los pacientes consideran la calidad de su sueño como “muy buena”, 36,2% (63) como aceptablemente buena, 7,47% (13) como ligeramente pobre y 6,89% (12) la consideran muy pobre.

No se observan diferencias estadísticas significativas en ninguna de las comparaciones posibles: preoperatorio-7 días ( $p=0,056$ ), preoperatorio-30 días ( $p=0,17$ ) y postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,47$ ) (Tabla 12).

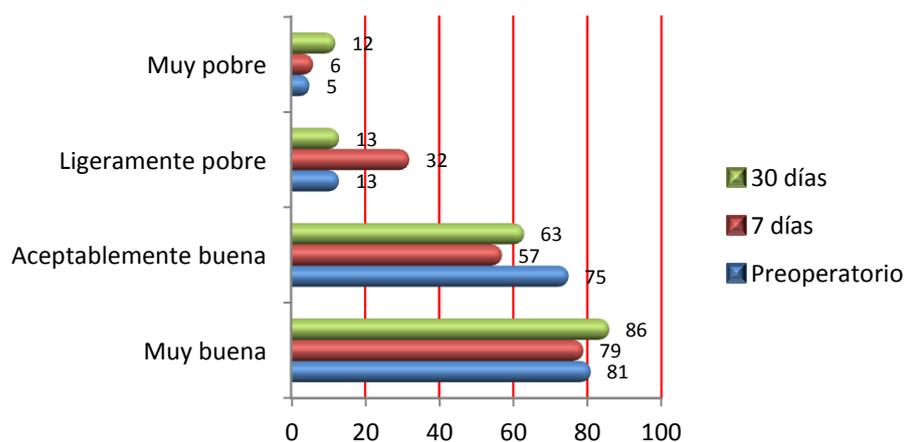


Fig. 26.- Distribución de las respuestas a Preg.1: ¿Cómo consideras la calidad de tu sueño?

#### 4.2.2.- Pregunta 2: ¿Cuántos minutos necesita usualmente para dormir una vez que decidió ir a dormir?

Las respuestas se distribuyen de la siguiente manera (Fig. 27):

- ✓ En el preoperatorio, el 41,95% (73) de los pacientes concilian el sueño en menos de veinte minutos, el 43,1% (75) tardan entre veinte y treinta minutos, el 4,02% (7) lo concilian ente la media hora y la hora, mientras que el 10,91% (19) de los pacientes les cuesta más de una hora.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 34,48% (60) de los pacientes concilian el sueño en menos de veinte minutos, el 33,9% (59) tardan entre veinte y treinta minutos, el 27,58% (48) lo concilian ente los treinta y sesenta minutos, mientras que al 4,02% (7) de los pacientes les cuesta más de una hora.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 37,93% (66) de los pacientes concilian el sueño en menos de veinte minutos, el 49,42% (86) tardan entre veinte y treinta minutos, el 9,77% (17) lo concilian ente la media hora y la hora, mientras que al 2,87% (5) de los pacientes les cuesta más de una hora.

Se observan diferencias estadísticas significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p < 0,001$ ) y entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p < 0,001$ ). Mientras que no había diferencias entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p = 0,11$ ) (Tabla 12).

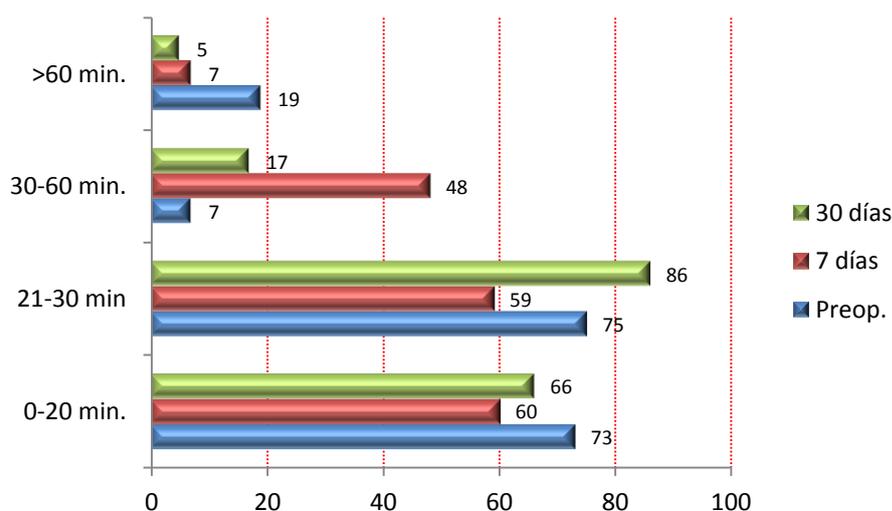


Fig. 27.- Distribución de las respuestas a Preg. 2: ¿Cuántos minutos le cuesta dormirse una vez que decide ir a dormir?

**4.2.3.- Pregunta 3: ¿Cuántas veces se ha despertado por la noche?**

Las respuestas se distribuyen de la siguiente manera (Fig. 28):

- ✓ En el preoperatorio, el 53,44% (93) de los pacientes refieren no despertarse ninguna vez a lo largo de la noche, el 39,65% (69) se despertarían entre una y tres veces, el 6,89% (12) entre cuatro y cinco veces, y ninguno refería despertarse más de cinco veces a lo largo de la noche.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 45,4% (79) de los pacientes refieren no despertarse ninguna vez a lo largo de la noche, el 44,82% (78) se despertarían entre una y tres veces, el 5,17% (9) entre cuatro y cinco veces, y el 4,02% (7) se despertaban más de cinco veces a lo largo de la noche.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 64,94%(113) de los pacientes refieren no despertarse ninguna vez a lo largo de la noche, el 25,86% (45) se despertarían entre una y tres veces, el 9,19% (16) entre cuatro y cinco veces, y el 2,87% (5) se despertaban más de cinco veces a lo largo de la noche.

Observamos diferencias estadísticamente significativas entre todas las comparaciones posibles entre: preoperatorio-7días (p=0,002), preoperatorio-30 días (p=0,014) y postoperatorio a los 7 y 30 días (p<0,001) (Tabla 12).

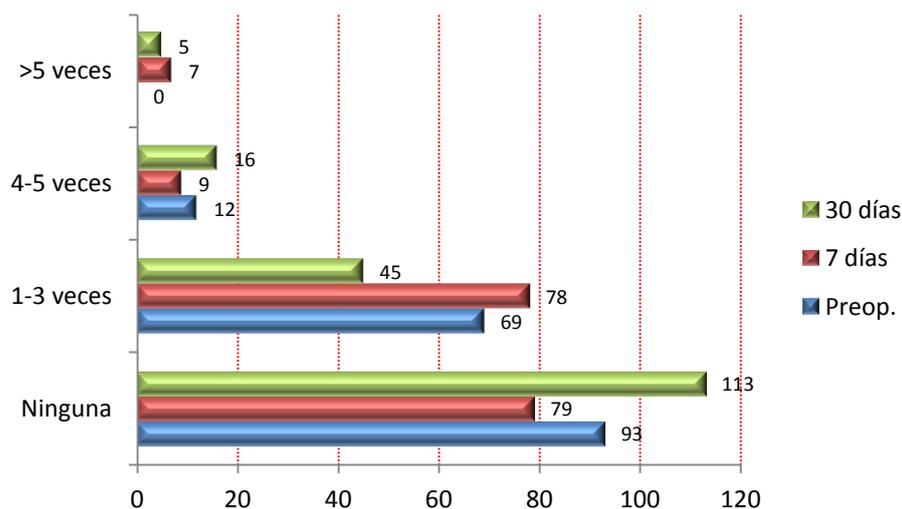


Fig. 28.- Distribución de las respuestas a Preg. 3: ¿Cuántas veces se despierta a lo largo de la noche?

#### 4.2.4.- Pregunta 4: ¿Cuántas horas duerme realmente cada noche?

Se observa que las respuestas se distribuyen de la siguiente manera (Fig. 29):

- ✓ En el preoperatorio, el 30,08% (68) de los individuos referían dormir ocho horas o más, el 47,12% (82) dormían seis o siete horas, el 9,77% (17) dormían cinco o seis horas y el 2,87% (5) de los individuos dormían menos de cinco horas.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 58,04% (101) de los pacientes referían dormir ocho horas o más, el 36,2% (63) dormían seis o siete horas, el 2,29% (4) dormían cinco o seis horas y el 3,44% (6) de los individuos dormían menos de cinco horas.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 53,44% (93) de los pacientes referían dormir ocho horas o más, el 37,93% (66) dormían seis o siete horas, el 7,47% (13) dormían cinco o seis horas y el 2,87% (5) de los individuos dormían menos de cinco horas.

Hay diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p < 0,001$ ) y entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p < 0,001$ ). No las hay entre los postoperatorios a los 7 y 30 días ( $p = 0,88$ ) (Tabla 12).

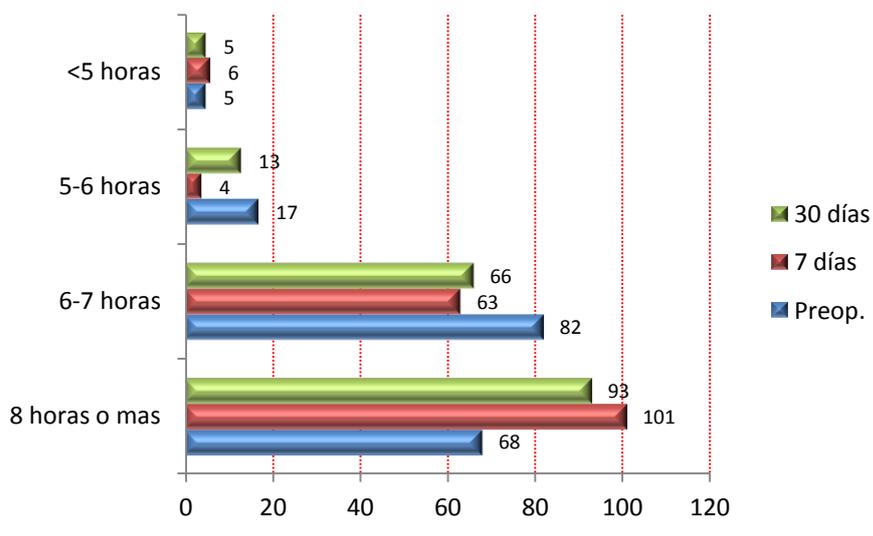


Fig. 29.- Distribución de las respuestas a Preg.4: ¿Cuántas horas completas duerme a lo largo de la noche?

**4.2.5.- Pregunta 5: ¿Siente sueño durante el día?**

La distribución de las respuestas es la siguiente (Fig. 30):

- ✓ En el preoperatorio, el 58,62% (102) de los pacientes referían no tener nunca sueño durante el día, el 23,56% (41) referían tener “un poco” de sueño durante el día, mientras que el 14,94% (26) tenían “bastante” y el 2,87% (5) referían tener constantemente sueño durante el día.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 64,94% (113) pacientes referían no tener nunca sueño durante el día, el 10,91% (19) referían tener “un poco” de sueño durante el día, mientras que el 14,94% (26) referían “bastante” y el 2,87% (5) afirmaron tener “todo el tiempo” sueño durante el día.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 59,19% (103) de los pacientes referían no tener nunca sueño durante el día, el 25,28% (44) referían tener “un poco” de sueño durante el día, mientras que el 12,64% (22) referían “bastante” y el 2,87% (5) afirmaban tener constantemente sueño durante el día.

No se observan diferencias estadísticas significativas entre ninguna de las comparaciones posibles: preoperatorio-7 días ( $p=0,558$ ), preoperatorio-30 días ( $p=0,297$ ) y postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,145$ ) (Tabla 12).

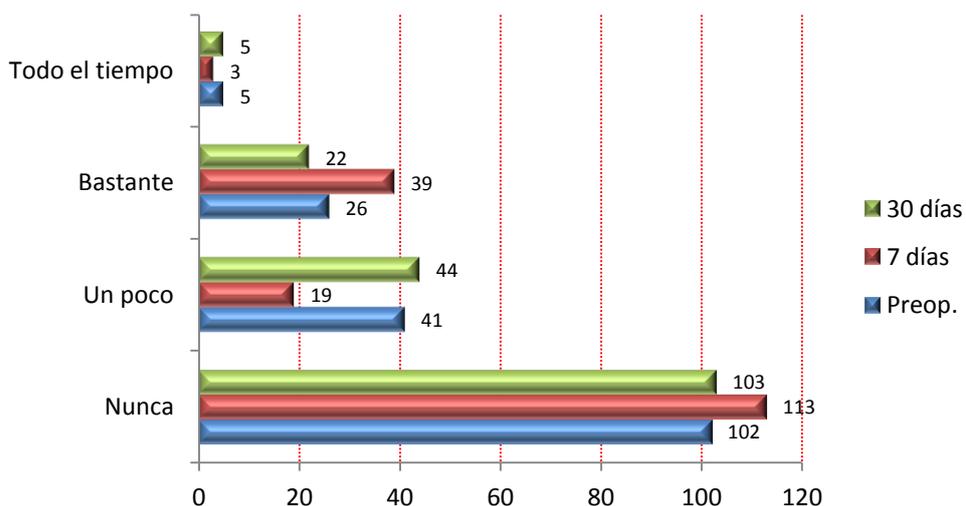


Fig. 30.- Distribución de las respuestas a Preg.5: ¿Siente sueño durante el día?

#### 4.2.6.- Pregunta 6: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar productos de venta libre para poder dormir durante este periodo?

En esta pregunta se ajustan las respuestas a tiempo. Las respuestas se distribuyen de la siguiente manera (Fig. 31):

- ✓ En el preoperatorio, el 82,18% (143) de los pacientes refieren no haber tomado en el último mes productos para dormir de venta libre, el 6,89% (12) sí que habrían tomado entre una y siete veces en el último mes, el 5,17% (9) lo habrían tomado entre ocho y veinte veces en ese periodo de tiempo, mientras que el 2,87% (5) de los individuos refirieron haberlo tomado más de veinte veces.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 83,9% (146) de los pacientes refieren no haber tomado en la última semana productos para dormir de venta libre, el 9,19% (16) sí que habrían tomado una o dos veces en la última semana, el 4,44% (6) lo habrían tomado entre dos y cinco veces en ese periodo de tiempo, mientras que el 1,72% (3) de los individuos refirieron haberlo tomado más de cinco veces.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 75,86% (132) de los pacientes refieren no haber tomado en el último mes productos para dormir de venta libre, el 13,79% (24) sí que habrían tomado entre una y siete veces en el último mes, el 2,87% (5) lo habrían tomado entre ocho y veinte veces en ese periodo de tiempo, y otro 2,87% (5) de los individuos refirieron haberlo tomado más de veinte veces.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones posibles: preoperatorio-7 días ( $p=0,683$ ), preoperatorio-30 días ( $p=0,81$ ) y postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,857$ ) (Tabla 12).

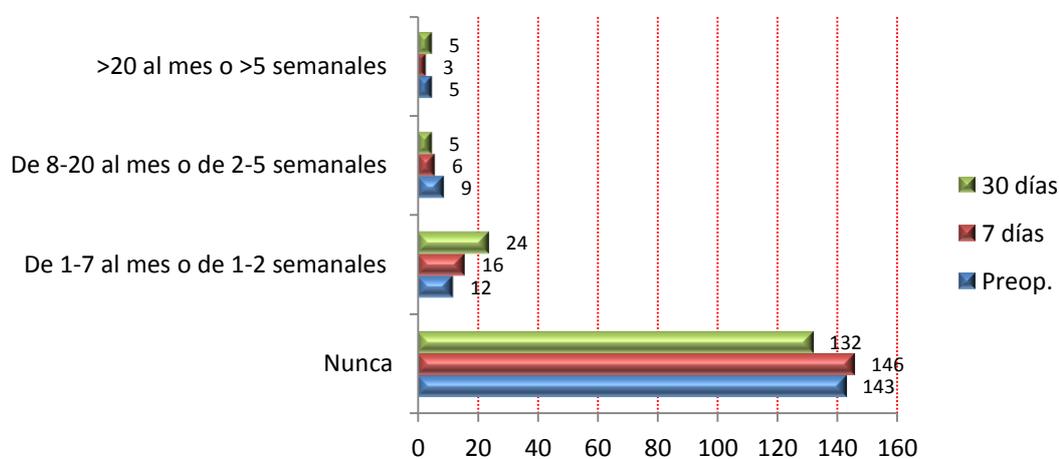


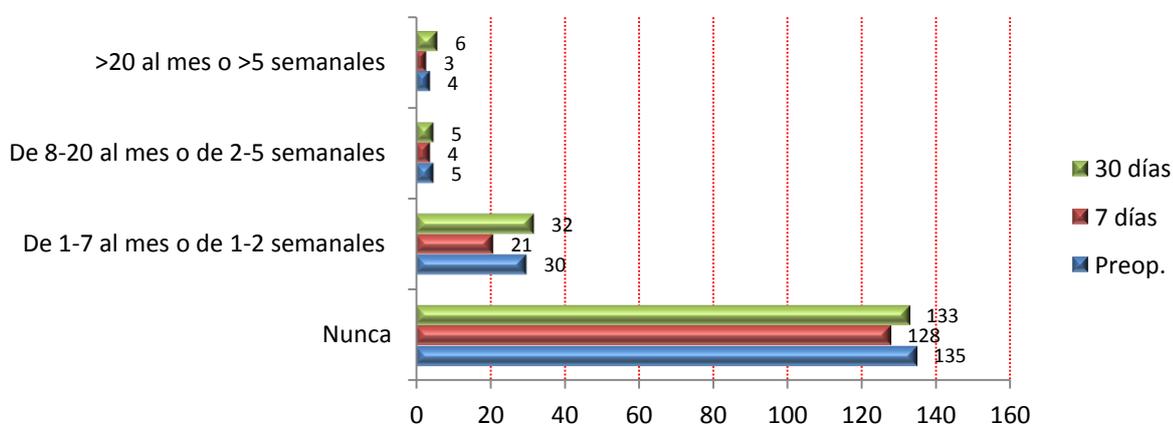
Fig. 31.- Distribución de las respuestas a Preg.6: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar productos de venta libre para poder dormir durante este periodo?

**4.2.7.- Pregunta 7: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar medicación prescrita para poder dormir durante este periodo?**

Las respuestas se distribuyen de la siguiente manera (Fig. 32):

- ✓ En el preoperatorio, el 77,58% (135) de los pacientes refieren no haber tomado en el último mes medicación prescrita para dormir, el 17,24% (30) sí que habrían tomado entre una y siete veces en el último mes, el 2,87% (5) lo habrían tomado entre ocho y veinte veces en ese periodo de tiempo, mientras que el 2,29% (4) de los individuos refirieron haberlo tomado más de veinte veces.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 73,56% (128) de los pacientes refieren no haber tomado en la última semana medicación prescrita para dormir, el 12,06% (21) sí que habrían tomado una o dos veces en la última semana, el 2,29% (4) lo habrían tomado entre dos y cinco veces en ese periodo de tiempo, mientras que el 1,72% (3) de los individuos refirieron haberlo tomado más de cinco veces.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 76,43% (133) de los pacientes refieren no haber tomado en el último mes medicación prescrita para dormir, el 18,39% (32) sí que habrían tomado entre una y siete veces en el último mes, el 2,87% (5) lo habrían tomado entre ocho y veinte veces en ese periodo de tiempo, mientras que el 3,44% (6) de los individuos refirieron haberlo tomado más de veinte veces.

Hay diferencias significativas en la comparación entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p < 0,001$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p < 0,001$ ). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p = 0,16$ ) (Tabla 12).



**Fig. 32.- Distribución de las respuestas a Preg. 7: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar medicación bajo prescripción para poder dormir durante este periodo?**

Tabla 12.- Estadísticos y significación estadística por pares para las preguntas del test de insomnio de Epworth

				Significación por Wilcoxon (p)																						
				Pregunta																						
Pregunta		Estadísticos			1			2			3			4			5			6			7			
		Media	DE	Mediana	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	
Pregunta	1	Preop.	1,67	0,056	2	-	,056	,17																		
		7días	1,8	0,065	2	,056	-																			
		30días	1,72	0,067	2	,17	,47	-																		
	2	Preop.	1,84	0,93	2				-	*	,11															
		7días	2,01	0,88	2				*	-	*															
		30días	1,78	0,73	2				1,1	*	-															
	3	Preop.	1,53	0,62	1							-	,002	,014												
		7días	1,67	0,76	2							,002	-	*												
		30días	1,44	0,65	1							,014	*	-												
	4	Preop.	1,74	0,76	2									-	*	*										
		7días	1,51	0,71	1									*	-	,884										
		30días	1,52	0,65	1									*	,884	-										
	5	Preop.	1,51	0,78	1												-	,558	,297							
		7días	1,54	0,85	1												,558	-	,145							
		30días	1,48	0,75	1												,297	,145	-							
	6	Preop.	1,11	0,567	1															-	,683	,819				
		7días	1,13	0,5	1															,683	-	,857				
		30días	1,12	0,561	1															,819	,857	-				
	7	Preop.	1,12	0,459	1																		-	*	,16	
		7días	1,29	0,704	1																		*	-	*	
		30días	1,13	0,468	1																		,16	*	-	

El asterisco (\*) indica significación estadística de  $p < 0,001$ .  
 Esta tabla sigue el sistema de notación de SPSS, donde la coma (,) equivale a 0. (Ejemplo: ,03 es equivalente a 0,03).  
 En verde aparece la comparación por pares con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ).  
 En rojo aparece la comparación por pares sin diferencias estadísticas significativas ( $p > 0,05$ ).

## 5.- Escala de Somnolencia diurna de Epworth

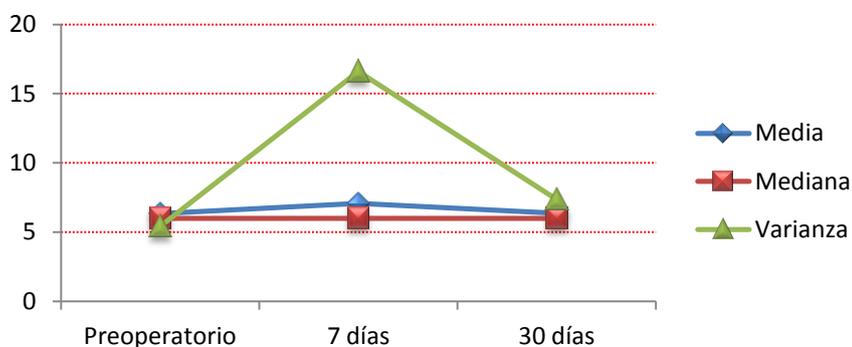
A continuación se describen los resultados globales del test de insomnio de Epworth, para posteriormente analizarlo pregunta por pregunta.

### 5.1- Resultado global

La escala de somnolencia diurna de Epworth en referencia al estado preoperatorio nos muestra una puntuación media de 6,333 con una desviación estándar (DE) de 2,329 y una varianza de 5,426. En el postoperatorio a la primera semana la media es de 7,086 con una desviación estándar de 4,07 y una varianza de 16,59, mientras que a los 30 días la media es de 6,376 con una desviación estándar de 2,71 y una varianza de 7,63. La mediana es en los tres momentos de 6. En la **Tabla 13** se exponen los estadísticos más relevantes. En la **Fig. 33** se muestra gráficamente la evolución temporal de dichos estadísticos.

**Tabla 13.- Principales estadísticos del resultado de la escala de insomnio de Epworth**

	Media	DE	Mediana	Varianza
Epworth somnolencia preop.	6,333	2,32	6	5,426
Epworth somnolencia 7 días	7,086	4,07	6	16,599
Epworth somnolencia 30 días	6,373	2,71	6	7,638



**Fig. 33.- Gráfico de la evolución temporal de los estadísticos de los resultados de la escala de somnolencia de Epworth.**

Analizando estos datos con la prueba de Wilcoxon para datos apareados se observa que hay diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 14**) entre:

- ✓ La puntuación preoperatoria y la puntuación a los siete días postoperatorios ( $p < 0,001$ ).
- ✓ La puntuación postoperatoria a los siete y a los treinta días ( $p < 0,001$ ).

Sin embargo, entre la puntuación preoperatoria y la puntuación postoperatoria a los 30 días no hay significación estadística ( $p = 0,44$ ).

Tabla 14.- Significación estadística entre las puntuaciones de la escala de somnolencia de Epworth.

Comparación de puntuaciones somnolencia	p
Epworth preoperatorio vs Epworth a los 7 días postop.	<0,001
Epworth a los 7 días vs Epworth a los 30 días postop.	<0,01
Epworth preoperatorio vs Epworth a los 30 días postop.	0,44

El evento somnolencia, entendiéndose éste como puntuación en el test de somnolencia diurna de Epworth mayor en el postoperatorio a los siete días que en el preoperatorio, aparece en el 41,4% (72) de los pacientes. Mientras que la puntuación era igual en el 34,5% (60) de los pacientes, y la puntuación es mayor en el preoperatorio en el 24,1% (42) de los pacientes (Fig. 34).

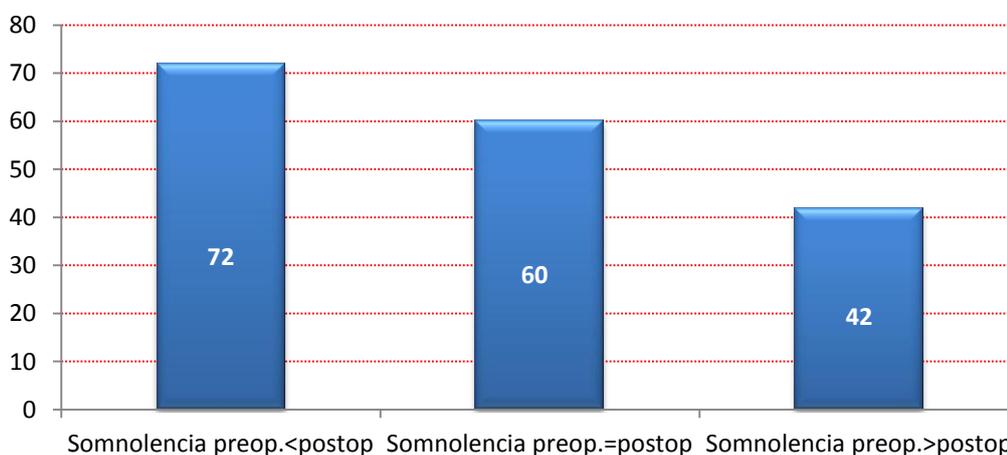


Fig. 34.- Comparaciones de las puntuaciones en el test de somnolencia diurna de Epworth.

Si valoramos la incidencia de somnolencia según el grado (leve, moderado, severo) respecto a la puntuación de la escala de somnolencia diurna de Epworth a lo largo de las observaciones observamos que aunque la somnolencia leve disminuye a los siete días postoperatorios lo hace a favor del aumento de la somnolencia moderada. Esto se puede observar si miramos el valor acumulado de pacientes con somnolencia (Fig. 35).

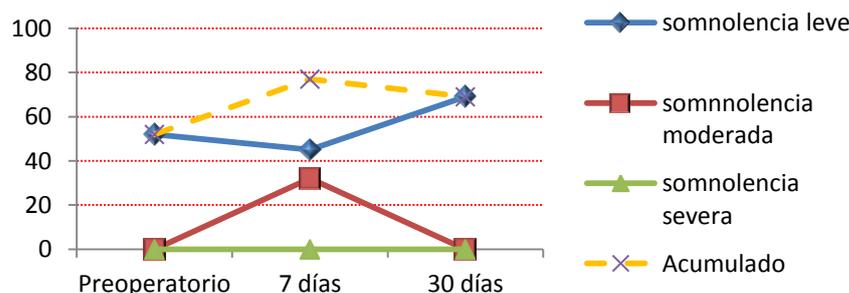


Fig. 35.- Evolución de número de pacientes según grado de somnolencia a lo largo de las observaciones

Si comparamos los resultados con Chi cuadrado obtenemos que para somnolencia leve hay significación estadística en la comparación entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p < 0,001$ ) y entre los postoperatorios a los siete y treinta días ( $p < 0,001$ ), mientras que no la hay para el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p = 0,55$ ). No es posible realizar comparaciones para somnolencia moderada y severa (Tabla 15).

Tabla 15.- Significaciones estadísticas entre las diferencias en el mismo grado de somnolencia en las diferentes observaciones.

Grado de somnolencia	Comparación	Prueba	Significación (p)
Leve	Preop. vs Postop. a los 7d.	Chi cuadrado	0,55
	Preop. vs Postop. a los 30d.	Chi cuadrado	<0,001
	Postop. a los 7d. vs 30 d.	Chi cuadrado	<0,001
Moderada	Preop. vs Postop. a los 7d.	No procede la comparación, ya que en las variables somnolencia moderada en el preop y a los 30 días el valor es constante (=0)	
	Preop. vs Postop. a los 30d.		
	Postop. a los 7d. vs 30 d.		
Severa	Preop. vs Postop. a los 7d.	No procede la comparación, ya que no hay eventos para somnolencia severa	
	Preop. vs Postop. a los 30d.		
	Postop. a los 7d. vs 30 d.		

## 5.2.- Resultados por ítem

A continuación se desglosan los resultados por preguntas y las significaciones estadísticas entre éstas, incluyéndose al final del apartado un cuadro resumen con los estadísticos y las correlaciones (Tabla 16).

### 5.2.1- Pregunta 1: Probabilidad de que le provoque tener sueño sentado y leyendo

Los datos que obtenemos son (Fig. 36):

- ✓ En el preoperatorio el 49,42% (86) de los pacientes refieren que nunca les da sueño estar sentado y leyendo, el 46,55% (81) refieren ligera probabilidad y el 4,02% (7) moderada probabilidad.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días el 44,25% (77) de los pacientes refieren que nunca les da sueño estar sentado y leyendo, el 31,60% (55) refieren ligera probabilidad, el 20,68% (36) moderada probabilidad y el 3,44% (6) de los individuos refirieron alta probabilidad.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días el 42,52% (74) de los pacientes refieren que nunca les da sueño estar sentado y leyendo, el 41,95% (73) refieren ligera probabilidad y el 15,51% (27) moderada probabilidad.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre todas las comparaciones posibles: preoperatorio-7días ( $p < 0,001$ ), preoperatorio-30 días ( $p < 0,001$ ) y postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p = 0,02$ ) (Tabla 16).

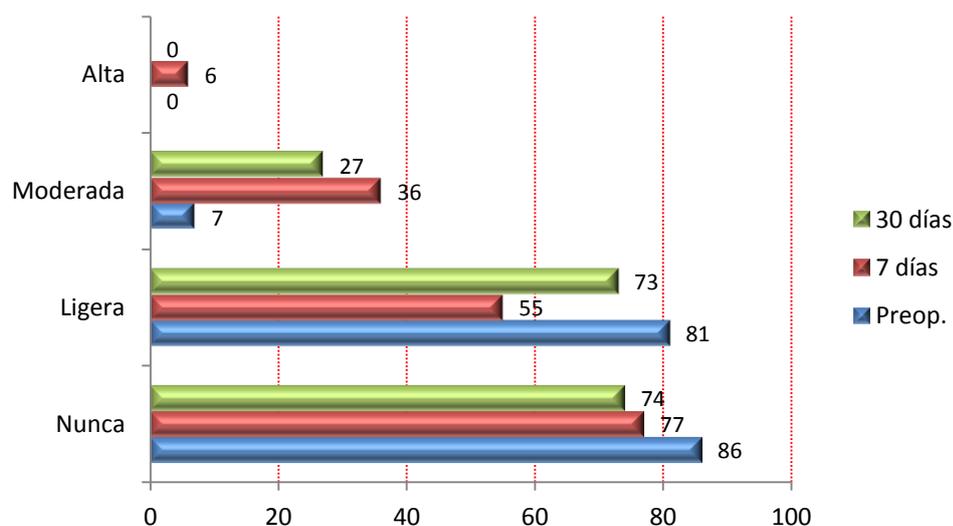


Fig. 36.- Distribución de las respuestas a Preg.1: Probabilidad de tener sueño sentado y leyendo

**5.2.2- Pregunta 2: Probabilidad de que le provoque tener sueño viendo la televisión durante el día**

Se obtuvieron los siguientes resultados (Fig. 37):

- ✓ En el preoperatorio, el 33,9% (59) de los pacientes refieren que nunca les da sueño ver la televisión, al 58,62% (102) refieren ligera probabilidad y el 7,47% (13) moderada probabilidad.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 37,93% (66) de los pacientes refieren que nunca les da sueño ver la televisión, el 33,91% (58) refieren ligera probabilidad, el 24,71% (43) moderada probabilidad y el 3,44% (6) referían alta probabilidad de que les diera sueño.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 28,73% (50) de los pacientes refieren que nunca les da sueño ver la televisión, al 64,91% (111) refieren ligera probabilidad y al 15,51% (7) moderada probabilidad.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p < 0,001$ ) y entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p < 0,001$ ). Mientras que no la hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p = 0,11$ ) (Tabla 16).

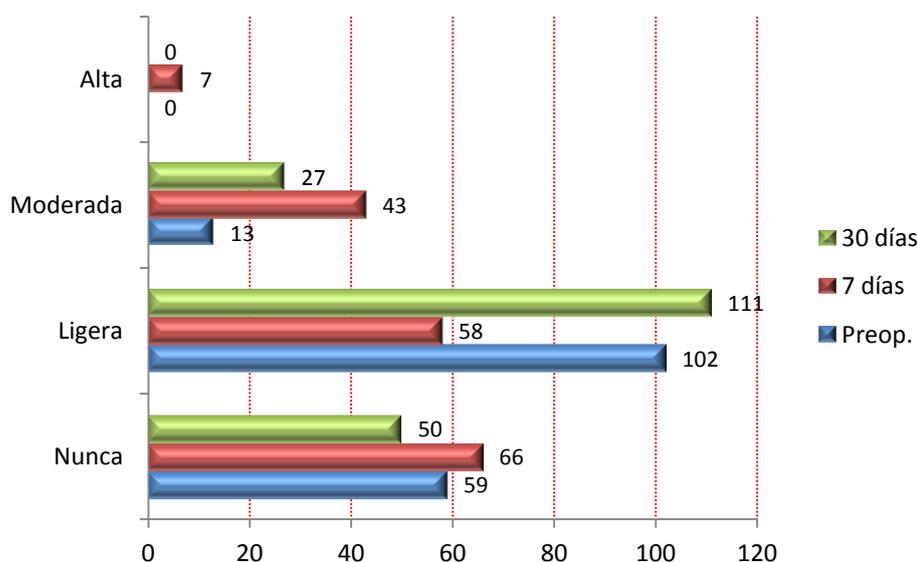


Fig. 37.- Distribución de las respuestas a Preg.2: Probabilidad de tener sueño viendo la televisión.

### 5.2.3- Pregunta 3: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado inactivo en un lugar público

Los datos que obtenemos son (Fig. 38):

- ✓ En el preoperatorio, el 41,37% (72) de los pacientes refieren que nunca les da sueño estar sentado inactivo en un lugar público, el 50,57% (88) refieren ligera probabilidad y el 8,04% (14) moderada probabilidad.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 44,82% (78) de los pacientes refieren que nunca les da sueño estar sentado inactivo en un lugar público, el 37,35% (65) refieren ligera probabilidad, el 10,91% (19) moderada probabilidad y el 6,89% (12) consideran que la probabilidad es alta.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 44,25% (77) de los pacientes refieren que nunca les da sueño estar sentado inactivo en un lugar público, el 48,85% (85) refieren ligera probabilidad y el 7,47% (13) moderada probabilidad.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p=0,008$ ) y entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p<0,001$ ). Mientras que no la hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p=0,14$ ) (Tabla 16).

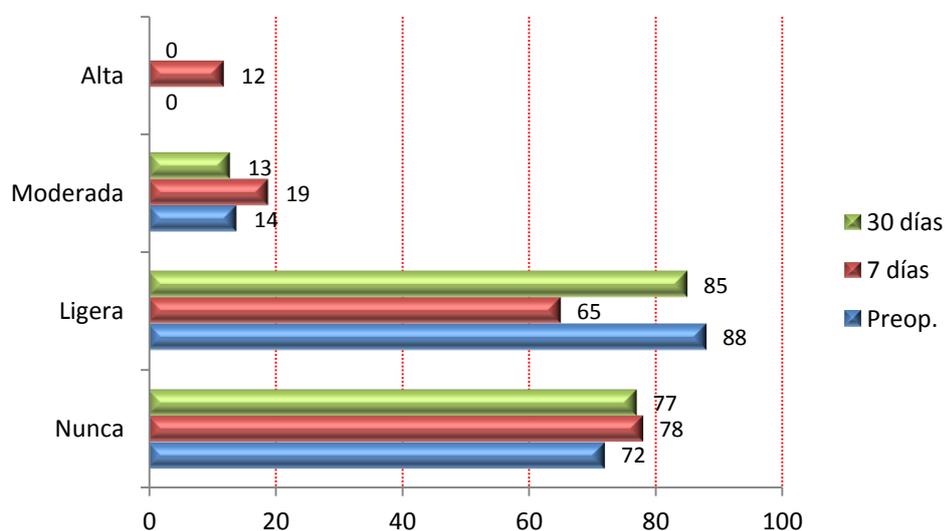


Fig. 38.- Distribución de las respuestas a Preg.3: Probabilidad de tener sueño sentado inactivo en un lugar público

**5.2.4- Pregunta 4: Probabilidad de que le provoque sueño estar de pasajero en un viaje en coche de 1 hora**

Los resultados hallados son (Fig. 39):

- ✓ En el preoperatorio, el 34,48% (60) de los pacientes refieren que nunca les da sueño la situación que se le expone, el 54,59% (95) refieren ligera probabilidad y el 10,91% (19) moderada probabilidad.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 31,03% (54) pacientes refieren que nunca les da sueño la situación que se le expone, el 60,34% (105) refieren ligera probabilidad y el 8,62% (15) moderada probabilidad.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 26,43% (60) de los pacientes refieren que nunca les da sueño la situación que se le expone, el 64,94% (113) refieren ligera probabilidad y el 6,89% (12) moderada probabilidad.

No hay diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones posibles. Ni entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p=0,76$ ), ni entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,14$ ), ni tampoco entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p=0,07$ ) (Tabla 16).

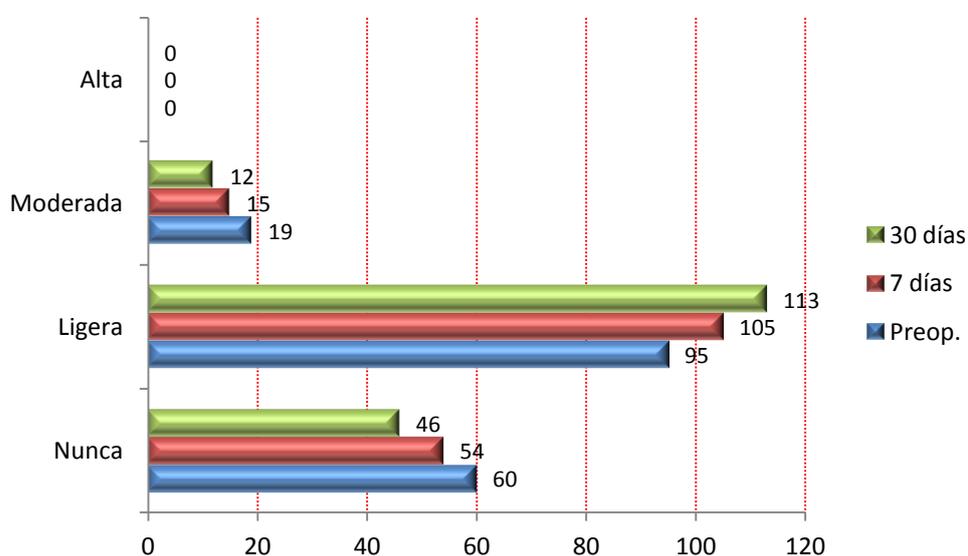


Fig. 39.- Distribución de las respuestas a Preg.4: Probabilidad de tener sueño como pasajero de un coche en un viaje de una hora.

### 5.2.5.- Pregunta 5: Probabilidad de que le provoque sueño estar estirado para descansar al mediodía

Los datos mostraron que (Fig. 40):

- ✓ En el preoperatorio, el 1,72% (3) de los pacientes refieren que nunca les provoca sueño, el 22,41% (39) que la probabilidad es ligera, el 55,17% (96) que es moderada y el 20,68% (36) que la probabilidad es alta.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 8,62% (15) de los pacientes refieren que nunca les provoca sueño, el 19,54% (34) que la probabilidad es ligera, el 42,52% (74) que es moderada y el 28,16% (49) que la probabilidad es alta.
- ✓ En el postoperatorio, el 1,72% (3) de los pacientes refieren que nunca les provoca sueño, el 28,73% (50) que la probabilidad es ligera, el 48,85% (85) que es moderada y el 20,68% (36) que la probabilidad es alta.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p=0,6$ ), ni entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,252$ ). Sí que se hallaron entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p=0,034$ ) (Tabla 16).

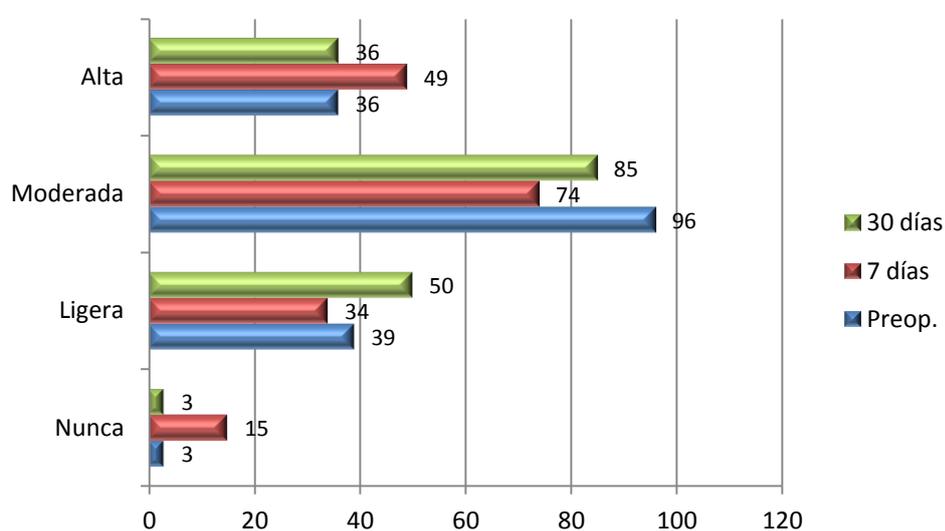


Fig. 40.- Distribución de las respuestas a Preg.5: Probabilidad de tener sueño estirado para descansar al mediodía.

**5.2.6 Pregunta 6: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado y hablando con otra persona**

Observamos los siguientes resultados (Fig. 41):

- ✓ En el preoperatorio, el 58,04% (101) de los pacientes considera que nunca les provoca sueño esta situación, el 29,31% (51) que la probabilidad es ligera, el 8,6% (15) que la probabilidad es moderada y el 4,02% (7) de los pacientes consideran que la probabilidad es alta.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 61,49% (107) de los pacientes considera que nunca les provoca sueño esta situación, el 29,31% (51) que la probabilidad es ligera, el 2,87% (5) que la probabilidad es moderada y el 6,32% (11) de los pacientes consideran que la probabilidad es alta.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 68,39% (119) de los pacientes considera que nunca les provoca sueño esta situación, el 18,96% (33) que la probabilidad es ligera, el 8,6% (15) que la probabilidad es moderada y el 4,02% (7) de los pacientes consideran que la probabilidad es alta.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p=0,028$ ). Sin embargo, no las hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p=0,364$ ), ni entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,123$ ) (Tabla 16).

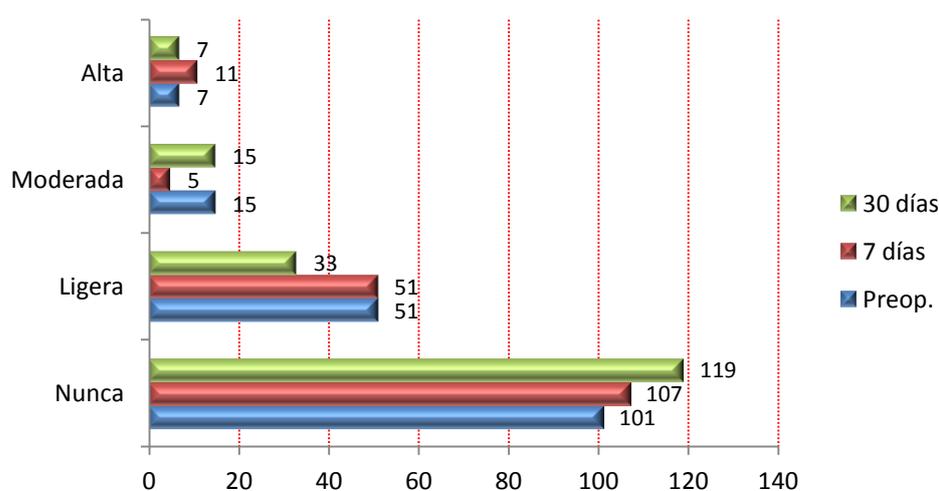


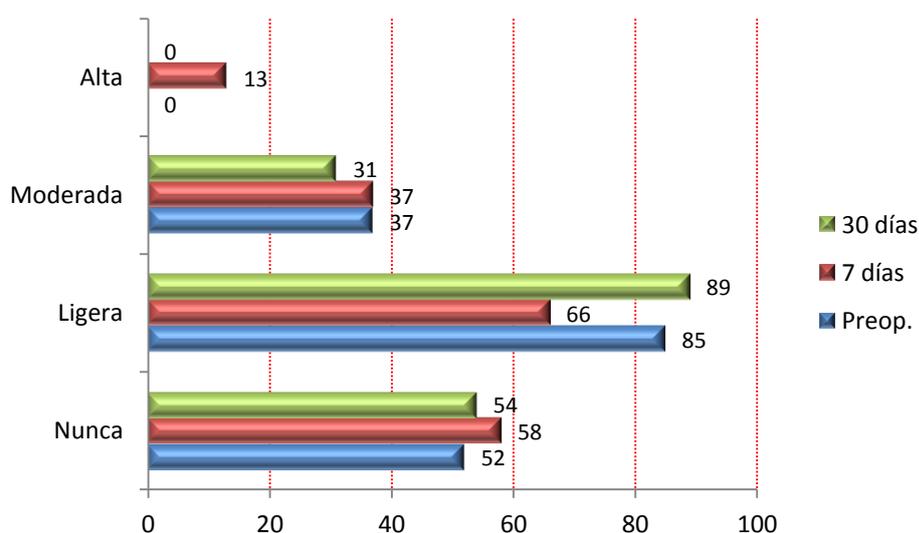
Fig. 41.- Distribución de las respuestas a Preg.6: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado y hablando con otra persona.

**5.2.7.- Pregunta 7: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol**

Los datos muestran lo siguiente (Fig. 42):

- ✓ En el preoperatorio, el 29,88% (52) de los pacientes referían que esta situación nunca les provocaba sueño, el 48,85% (85) que la probabilidad era ligera y el 21,26% (37) que la probabilidad era moderada.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 33,33% (58) de los pacientes referían que esta situación nunca les provocaba sueño, el 37,93% (66) que la probabilidad era ligera, el 21,26% (37) que la probabilidad era moderada y el 7,47% (13) de los pacientes referían que la probabilidad era alta.
- ✓ En el postoperatorio, el 31,03% (54) de los pacientes referían que esta situación nunca les provoca sueño, el 51,14% (89) que la probabilidad era ligera y el 17,81% (31) que la probabilidad era moderada.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p=0,035$ ) y entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,002$ ). No la hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p=0,182$ ) (Tabla 16).



**Fig. 42.- Distribución de las respuestas a Preg.7: Probabilidad de tener sueño estando sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol.**

**5.2.8.-Pregunta 8: Probabilidad de que le provoque sueño estar en un coche estando parado por el tránsito unos minutos**

Se comentan a continuación los resultados obtenidos (Fig. 43):

- ✓ En el preoperatorio, el 82,75% (144) de los pacientes refirieron que nunca les inducía sueño esta situación y el 17,24% (30) que la probabilidad era ligera.
- ✓ En el postoperatorio a los 7 días, el 81,6% (142) de los pacientes refirieron que nunca les inducía sueño esta situación, el 14,36% (25) que la probabilidad era ligera y el 4,76% (7) que la probabilidad era moderada.
- ✓ En el postoperatorio a los 30 días, el 82,75% (144) de los pacientes refirieron que nunca les inducía sueño esta situación y el 17,24% (30) que la probabilidad era ligera.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 7 días ( $p=0,003$ ) y entre el postoperatorio a los 7 y 30 días ( $p=0,003$ ). Pero no hay diferencias entre el preoperatorio y el postoperatorio a los 30 días ( $p=0,9$ ) (Tabla 16).

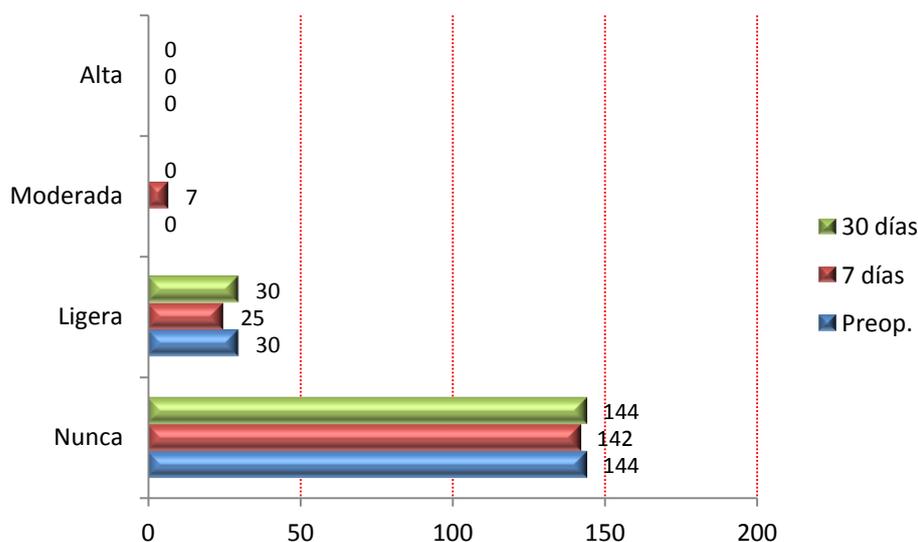


Fig. 43.- Distribución de las respuestas a Preg.8: Probabilidad de que le provoque sueño estar en un coche estando parado por el tránsito unos minutos

Tabla 16.- Estadísticos y significación estadística por pares para las preguntas del test de somnolencia diurna de Epworth.

					Significación por Wilcoxon (p)																								
					Pregunta																								
Pregunta		Estadísticos			1			2			3			4			5			6			7			8			
		Media	DE	Mediana	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	
1	Preop.	0,55	0,57	1	-	*	*																						
	7días	0,83	0,874	1	*	-	,02																						
	30días	0,73	0,51	1	*	,02	-																						
2	Preop.	0,74	0,58	1				-	*	,11																			
	7días	0,95	0,88	1				*	-	*																			
	30días	0,79	0,56	1				0,11	*	-																			
3	Preop.	0,67	0,62	1							-	,008	,14																
	7días	0,89	0,89	1							,008	-	*																
	30días	0,61	0,61	1							,14	*	-																
4	Preop.	0,76	0,63	1										-	,76	,07													
	7días	0,78	0,59	1										,76	-	,144													
	30días	0,82	0,56	1										,07	,144	-													
5	Preop.	1,95	0,70	2												-	,605	,034											
	7días	1,94	0,93	2												,605	-	,252											
	30días	1,89	0,74	2												,034	,252	-											
6	Preop.	0,59	0,812	0														-	,364	,028									
	7días	0,54	0,830	0														,364	-	,123									
	30días	0,48	0,817	0														,028	,123	-									
7	Preop.	0,91	0,712	1																					-	,035	,182		
	7días	1,03	0,921	1																				,035	-	,002			
	30días	0,87	0,688	1																				,182	,002	-			
8	Pre	0,17	0,379	0																							-	,003	,9
	7días	0,22	0,506	0																							,003	-	,003
	30días	0,17	0,379	0																							,9	,003	-

El asterisco(\*) indica significación estadística de  $p < 0,001$ .  
 Esta tabla sigue el sistema de notación de SPSS, donde la coma (,) equivale a 0,. (Ejemplo: ,03 es equivalente a 0,03).  
 En verde aparece la comparación por pares con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ).  
 En rojo aparece la comparación por pares sin diferencias estadísticas significativas ( $p > 0,05$ ).

## 6.- Escala de Fatiga de Krupp

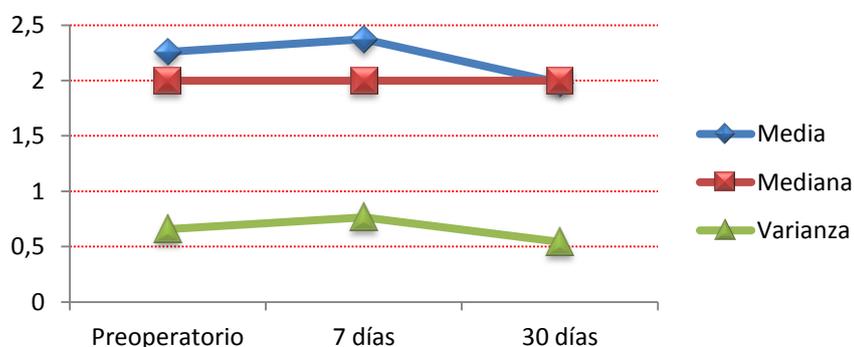
A continuación se describen los resultados globales de la escala de fatiga de Krupp, para posteriormente analizarlo pregunta por pregunta.

### 6.1- Resultado global

La escala de fatiga de Krupp en referencia al estado preoperatorio nos mostró una puntuación media de 2,259 con una desviación estándar (DE) de 0,810. En el postoperatorio a la primera semana la media fue de 2,372 con una desviación estándar de 0,875, mientras que a los 30 días la media fue de 1,977 con una desviación estándar de 0,7367. En la **Tabla 17** y **Fig. 44** podemos observar cómo tanto la media como la varianza son mayores en el postoperatorio a los siete días que en el preoperatorio y en el postoperatorio a los treinta días.

**Tabla 17. Principales estadísticos para el test de Krupp**

	Media	DE	Mediana	Varianza
Krupp preop.	2,259	0,81	2	0,658
Krupp 7 días	2,372	0,875	2	0,766
Krupp 30 días	1,977	0,736	2	0,543



**Fig. 44.- Evolución de los principales estadísticos de la escala de Krupp.**

Analizando estos datos con la prueba de T de Student para datos apareados se observa que hay diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 18**) entre:

- ✓ La puntuación preoperatoria y la puntuación a los siete días postoperatorios ( $p=0,013$ ).
- ✓ La puntuación postoperatoria a los siete y a los treinta días ( $p<0,001$ ).
- ✓ La puntuación preoperatoria y la puntuación a los siete días postoperatorios ( $p<0,001$ ).

Tabla 18.- Significación estadística entre las puntuaciones de la escala de fatiga de Krupp.

Comparación de puntuaciones de fatiga	P
Krupp preoperatorio vs Krupp a los 7 días postop.	<0,013
Krupp a los 7 días vs Krupp a los 30 días postop.	<0,001
Krupp preoperatorio vs Krupp a los 30 días postop.	<0,001

El evento fatiga, entendiéndose éste como puntuación en el test de fatiga de Krupp mayor en el postoperatorio a los siete días que en el preoperatorio, aparece en el 46,6% (81) de los pacientes. Mientras que la puntuación era igual en el 41,4% (72) de los pacientes, y la puntuación es mayor en el preoperatorio en el 12,1% (21) pacientes (Fig. 45).

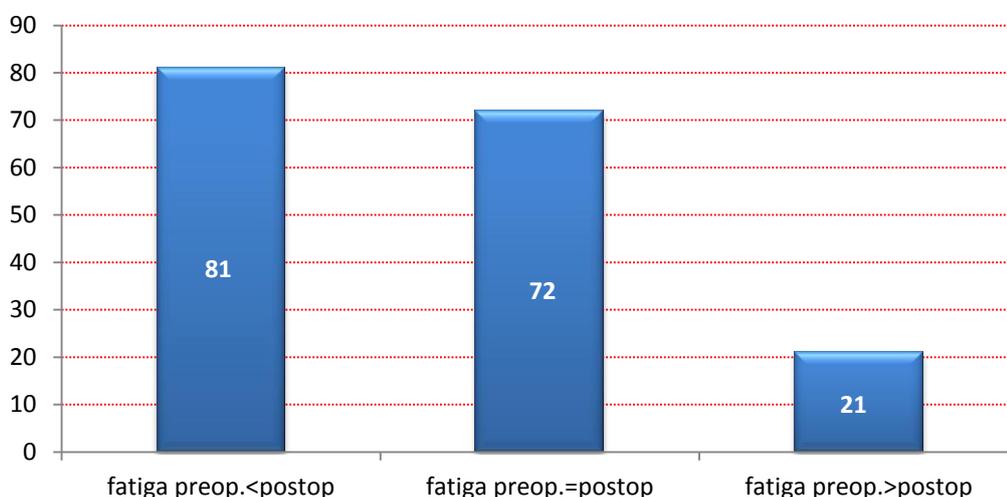


Fig. 45.- Comparaciones de las puntuaciones en el test de fatiga de Krupp

Si valoramos la incidencia de fatiga según el número de individuos que afecta en cada fase del estudio observamos que esta es mayor en el postoperatorio a los siete días (Fig. 46).

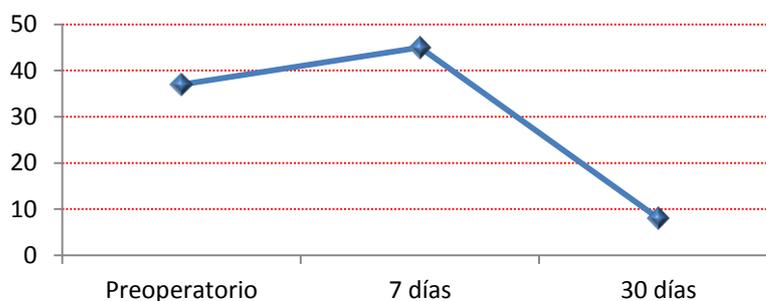


Fig. 46.- Evolución de número de pacientes con fatiga a lo largo del estudio

Si comparamos la presencia de fatiga según el momento del estudio con Chi cuadrado obtenemos que hay resultados estadísticamente significativos en las tres comparaciones posibles con una significación ( $p < 0,001$ ) (Tabla 19).

**Tabla 19.- Significaciones estadísticas entre las diferencias en los paciente con fatiga en las diferentes observaciones**

Comparación	Prueba	Significación (p)
Preop. vs Postop. a los 7d.	Chi cuadrado	<0,001
Preop. vs Postop. a los 30d.	Chi cuadrado	<0,001
Postop. a los 7d. vs 30 d.	Chi cuadrado	<0,001

## 6.2.- Resultados por ítem

A continuación se desglosan los resultados por preguntas y las significaciones estadísticas entre estas, al final del apartado se incluye cuadro resumen con los estadísticos y las correlaciones (Tabla 20).

### 6.2.1.- Ítem 1: Puntuación a la afirmación “Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado”.

Los resultados obtenidos son (Fig. 47):

- ✓ En el preoperatorio, el 16,66% (29) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 43,67% (76) con dos, el 20,68% (36) con tres, el 14,94% (26) con cuatro, y el 4,02% (7) con cinco puntos.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 10,91% (19) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 37,93% (66) con dos, el 24,13% (42) con tres, el 13,21% (23) con cuatro, y el 13,79% (24) con cinco puntos.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 7,47% (13) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 39,65% (69) con dos, el 33,33% (58) con tres, el 18,39% (32) con cuatro, y el 1,14% (2) con cinco puntos.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre las tres comparaciones posibles: entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p < 0,001$ ), entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p < 0,001$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p = 0,037$ ) (Tabla 20).

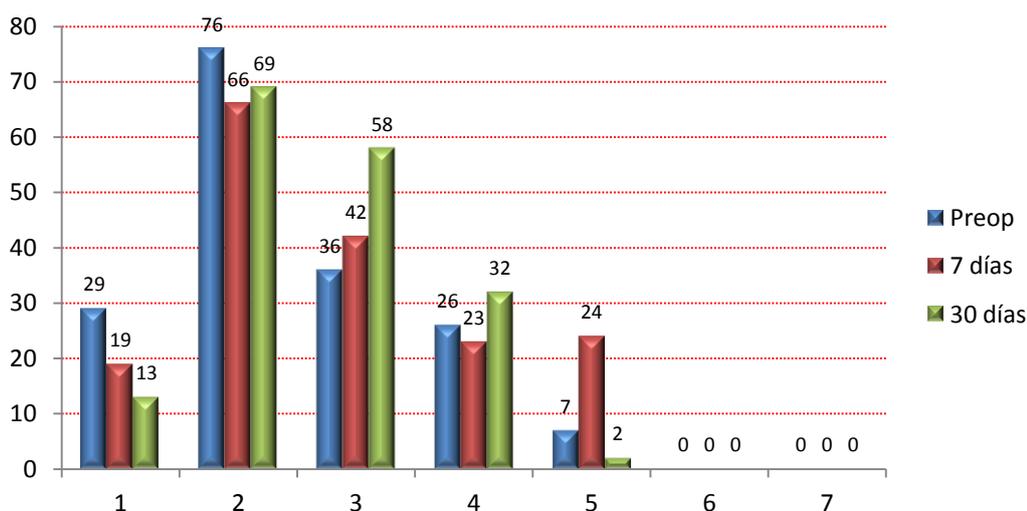


Fig. 47.- Puntuaciones al ítem 1 del test de Krupp: “Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado”.

**6.2.2.- Ítem 2: Puntuación a la afirmación “El ejercicio me produce fatiga”.**

Obtenemos los siguientes resultados (Fig. 48):

- ✓ En el preoperatorio, el 8,04% (14) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 46,55% (81) con dos, el 36,78% (64) con tres y el 8,62% (15) con cuatro.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 6,89% (12) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 41,95% (73) con dos, el 27,58% (48) con tres y el 23,56% (41) con cuatro.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 12,06% (21) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 41,95% (73) con dos, el 37,35% (65) con tres y el 8,62% (15) con cuatro.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p < 0,001$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p < 0,001$ ). Mientras que no las hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p = 0,407$ ) (Tabla 20).

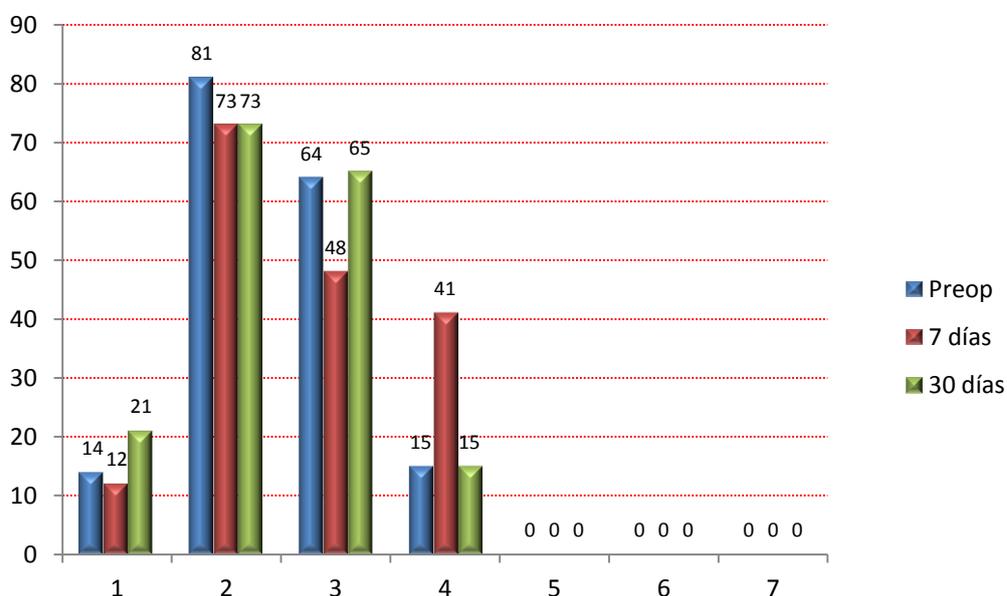


Fig. 48.- Puntuaciones al ítem 2 del test de Krupp: “El ejercicio me produce fatiga”.

### 6.2.3.- Ítem 3: Puntuación a la afirmación "Me fatigo fácilmente".

Los datos nos muestran que (Fig. 49):

- ✓ En el preoperatorio, el 27,58% (48) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 28,73% (50) con dos, el 25,86% (45) con tres y el 17,81% (31) con cuatro.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 26,43% (46) pacientes lo puntuaron con un uno, el 29,31% (51) con dos, el 18,96% (33) con tres, el 14,36% (25) con cuatro y el 10,91% (19) con cinco.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 28,16% (49) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 37,35% (65) con dos, el 18,96% (33) con tres y el 15,51% (27) con cuatro.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre las tres comparaciones posibles: entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p < 0,001$ ), entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p = 0,009$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p < 0,001$ ) (Tabla 20).

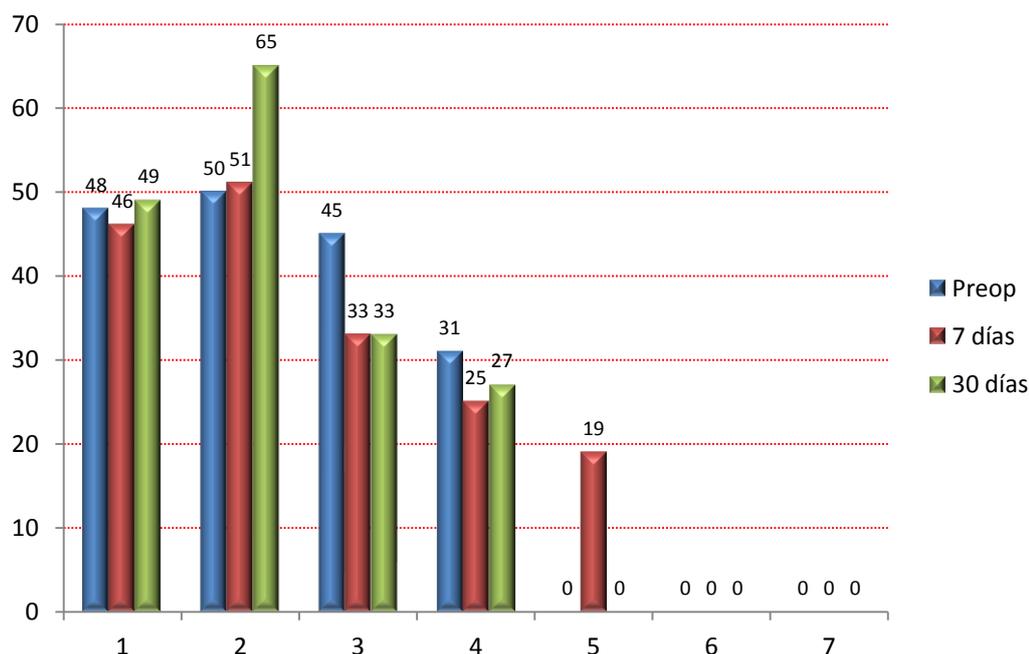


Fig. 49.- Puntuaciones al ítem 3 del test de Krupp: "Me fatigo fácilmente".

**6.2.4.- Ítem 4: Puntuación a la afirmación “La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico”.**

Los datos nos muestran que (Fig. 50):

- ✓ En el preoperatorio, el 35,63% (62) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 32,18% (56) con dos, el 16,66% (29) con tres, el 9,77% (17) con cuatro, el 2,87% (5) con cinco y también el 2,87%(5) con seis.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 29,31% (51) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 32,18% (56) con dos, el 19,54% (34) con tres, el 5,17% (9) con cuatro, el 10,91% (19) con cinco y el 2,87% (5) con seis.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 36,20% (63) pacientes lo puntuaron con un uno, el 33,33% (58) con dos, el 15,51% (27) con tres, el 9,19% (16) con cuatro, el 4,02% (7) con cinco y el 1,72% (3) con seis.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p < 0,001$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p < 0,001$ ). Mientras que no las hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p = 0,251$ ) (Tabla 20).

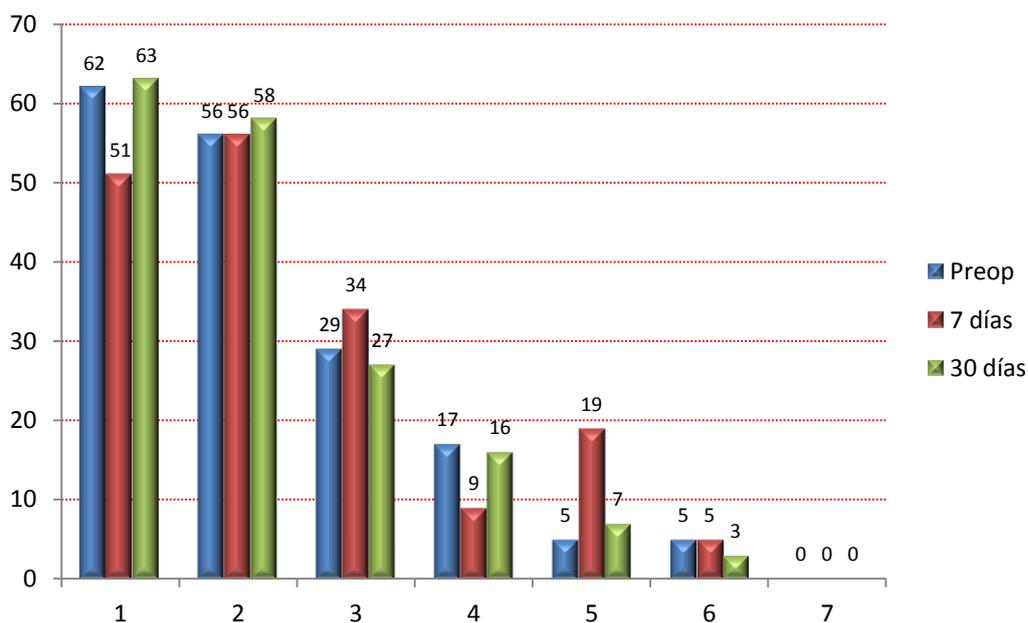


Fig. 50.- Puntuaciones al ítem 4 del test de Krupp: “La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico”.

### 6.2.5.- Ítem 5: Puntuación a la afirmación “La fatiga me produce con frecuencia problemas”.

Se obtuvo la siguiente distribución de datos (Fig. 51):

- ✓ En el preoperatorio, el 37,93% (66) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 35,63% (62) con dos, el 20,11% (35) con tres, el 3,44% (6) con cuatro y el 2,87% (5) con seis.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 35,05% (61) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 27,58% (48) con dos, el 31,03% (54) con tres, el 2,29% (4) con cuatro, el 1,14% (2) con cinco y el 2,87% (5) con seis.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 34,48% (60) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 48,27% (84) con dos, el 12,64% (22) con tres, el 1,72% (3) con cuatro y el 1,14% (2) con cinco.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p=0,072$ ). Sin embargo sí se observaron entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p=0,047$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p=0,003$ ) (Tabla 20).

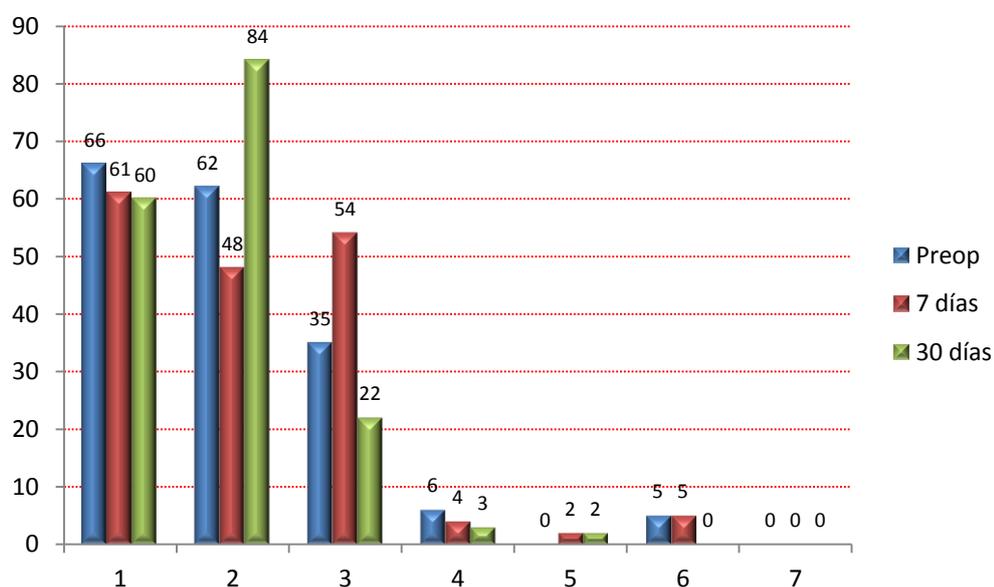


Fig. 51.- Puntuaciones al ítem 5 del test de Krupp: “La fatiga me produce con frecuencia problemas”.

**6.2.6.- Ítem 6: Puntuación a la afirmación “La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado”.**

Observamos la siguiente distribución de datos (Fig. 52):

- ✓ En el preoperatorio, el 36,2% (63) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 34,48% (60) con dos, el 6,32% (11) con tres, el 17,81% (31) con cuatro, el 2,87% (5) con cinco y el 2,29% (4) con siete.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 36,2% (63) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 32,75% (57) con dos, el 8,62% (15) con tres, el 13,79% (24) con cuatro, el 7,47% (13) con cinco y el 1,14% (2) con siete.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 36,78% (64) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 33,9% (59) con dos, el 9,77% (17) con tres, el 17,24% (30) con cuatro y el 2,29% (4) con cinco.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p=0,768$ ). Pero sí se observaron entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p=0,047$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p=0,003$ ) (Tabla 20).

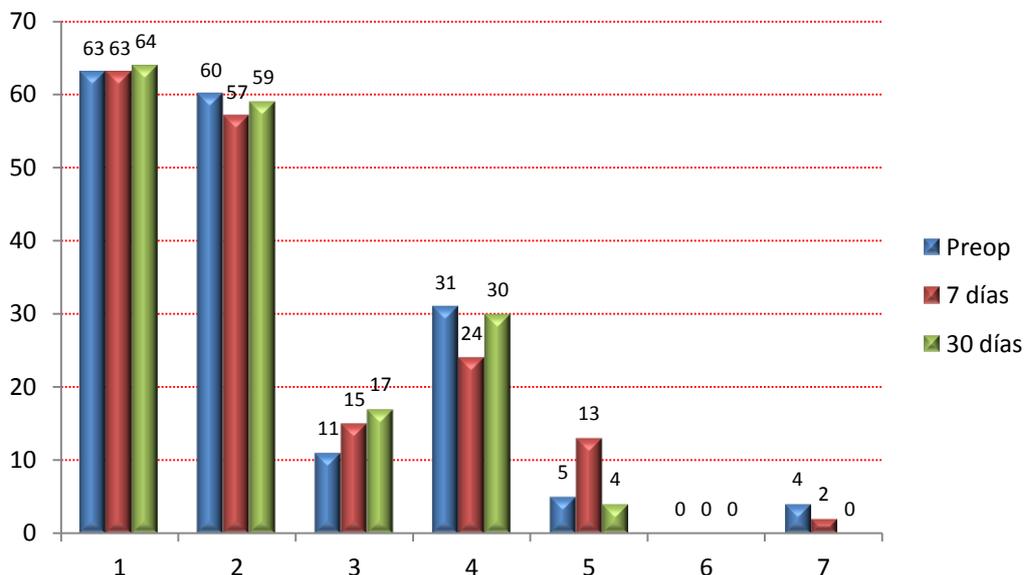


Fig. 52.- Puntuaciones al ítem 6 del test de Krupp: “La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado”.

**6.2.7.- Ítem 7: Puntuación a la afirmación “La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades”.**

Obtenemos la siguiente distribución de datos (Fig. 53):

- ✓ En el preoperatorio, el 17,24% (30) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 39,65% (69) con dos, el 25,28% (44) con tres, el 11,49% (20) con cuatro, el 3,44% (6) con cinco y el 2,87% (5) con seis.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 25,28% (44) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 30,45% (53) con dos, el 18,96% (33) con tres, el 14,36% (25) con cuatro y el 10,91% (19) con cinco.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 15,51% (27) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 42,52% (74) con dos, el 31,03% (54) con tres y el 10,91% (19) con cuatro.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p=0,806$ ). Por el contrario, sí se observaron entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p=0,002$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p=0,004$ ) (Tabla 20).

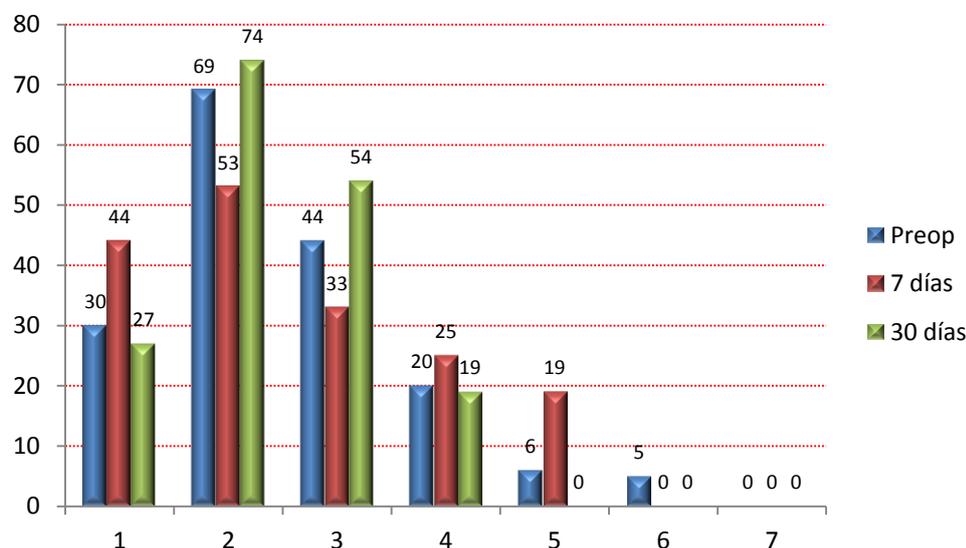


Fig. 53.- Puntuaciones al ítem 7 del test de Krupp: “La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades”.

**6.2.8.- Ítem 8: Puntuación a la afirmación “La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan”.**

Nos da la siguiente distribución de datos (Fig. 54):

- ✓ En el preoperatorio, el 36,2% (63) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 16,09% (28) con dos, el 16,66% (29) con tres, el 1,72% (3) con cuatro, el 3,44% (6) con seis y el 2,87% (5) con siete.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 39,65% (69) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 33,9% (59) con dos, el 22,41% (39) con tres y el 4,02% (7) con cuatro.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 36,2% (63) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 43,1% (75) con dos, el 18,96% (33) con tres y el 1,72% (3) con cuatro.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p=0,035$ ) y entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p=0,001$ ). Sin embargo, no las hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p=0,395$ ) (Tabla 20).

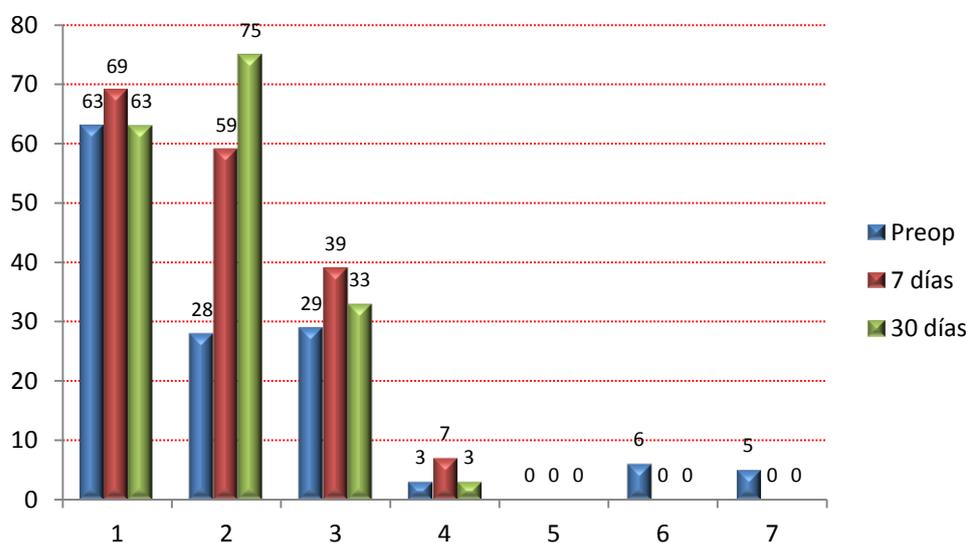


Fig. 54.- Puntuaciones al ítem 8 del test de Krupp: “La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan”.

### 6.2.9.- Ítem 9: Puntuación a la afirmación “La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social”.

Se obtiene la siguiente distribución de datos (Fig. 55):

- ✓ En el preoperatorio, el 46,55% (81) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 21,26% (37) con dos, el 28,16% (49) con tres, el 1,14% (2) con cuatro y el 2,87% (5) con seis.
- ✓ En el postoperatorio a los siete días, el 47,7% (83) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 19,54% (34) con dos, el 21,83% (38) con tres, el 6,89% (12) con cuatro, el 1,14% (2) con cinco y el 2,87% (5) con seis.
- ✓ En el postoperatorio a los treinta días, el 46,55% (81) de los pacientes lo puntuaron con un uno, el 23,56% (41) con dos, el 25,86% (45) con tres, el 1,14% (2) con cuatro y el 2,87% (5) con seis.

Se hallan diferencias estadísticamente significativas entre el postoperatorio a los siete y treinta días ( $p < 0,001$ ). Mientras que no las hay entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días ( $p = 0,085$ ) ni entre el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días ( $p = 0,39$ ) (Tabla 20).

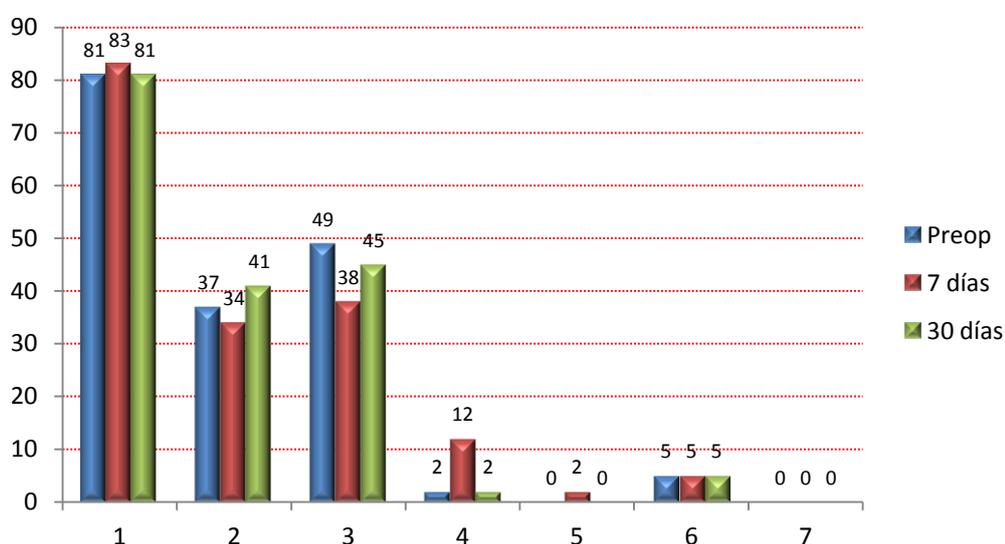


Fig. 55.- Puntuaciones al ítem 9 del test de Krupp: “La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social”.

Tabla 20.- Estadísticos significación estadística por pares para los ítems de la escala de fatiga de Krupp.

Preg.		Significación por T de Student (p)																									
		Estadísticos		Pregunta																							
				1			2			3			4			5			6			7			8		
Media	DE	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d	Pre	7d	30d		
1	Preop.	2,46	1,06	-	*	*																					
	7días	2,81	1,21	*	-	,037																					
	30días	2,66	0,9	*	,037	-																					
2	Preop.	2,46	0,76				-	*	,407																		
	7días	2,68	0,91				*	-	*																		
	30días	2,43	0,81				,407	*	-																		
3	Preop.	2,34	1,06							-	*	,009															
	7días	2,54	1,31							*	-	*															
	30días	2,22	1,02							,009	*	-															
4	Preop.	2,21	1,26									-	*	,251													
	7días	2,45	1,39									*	-	*													
	30días	2,17	1,22									,251	*	-													
5	Preop.	2,01	1,08											-	,072	,047											
	7días	2,11	1,1											,072	-	,003											
	30días	1,88	0,89											,047	,003	-											
6	Preop.	2,26	1,38														-	,768	,047								
	7días	2,28	1,37														,768	-	,003								
	30días	2,14	1,16														,047	,003	-								
7	Preop.	2,53	1,17																-	,806	,002						
	7días	2,55	1,3																,806	-	,004						
	30días	2,37	0,87																,002	,004	-						
8	Pre	2,37	0,87																		-	,035	,395				
	7días	1,99	0,88																		,035	-	,001				
	30días	1,86	0,77																		,395	,001	-				
9	Pre	1,95	1,12																				-	,08	,39		
	7días	2,03	1,24																				,08	-	*		
	30días	1,93	1,11																				,39	*	-		

El asterisco (\*) indica significación estadística de  $p < 0,001$ .

Esta tabla sigue el sistema de notación de SPSS, donde la coma (,) equivale a 0. (Ejemplo: ,03 es equivalente a 0,03).

En verde aparece la comparación por pares con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ).

En rojo aparece la comparación por pares sin diferencias estadísticas significativas ( $p > 0,05$ ).

## 7. Dolor y descanso

El 100% de los pacientes consideró satisfactorio el control del dolor postoperatorio y que el dolor no había interferido significativamente en su descanso, ni les había impedido conciliar el sueño. Al 94,8% (165) de los individuos el dolor no le había despertado, mientras que al 5,2% (9) le había despertado una o dos noches la semana posterior a la intervención (al preguntar con más detalle los pacientes referían sensaciones vagas o tenesmo un máximo de las dos primeras noches) (Fig. 56).

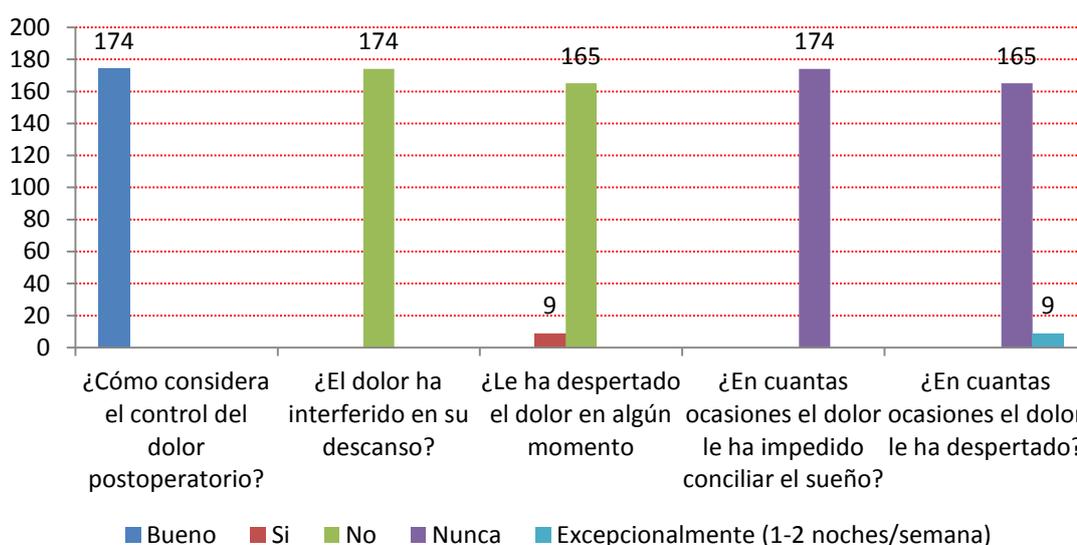


Fig. 56.- Distribución de respuestas al cuestionario de dolor.

Si comparamos las puntuaciones de cada pregunta del cuestionario de dolor con los eventos insomnio, somnolencia y fatiga (entendiéndose dichos eventos como puntuación preoperatoria menor que puntuación postoperatoria a los siete días) obtenemos los siguientes resultados (Tabla 21):

### 7.1.- Pregunta 1, Pregunta 2 y Pregunta 4.

No se puede calcular tabla de contingencia porque los valores son constantes.

### 7.2.- Preguntas 3 y 5, respectivamente: ¿En algún momento el dolor le ha despertado? ¿En cuantas ocasiones el dolor le ha despertado la última semana?

Para ambas preguntas obtenemos los mismos resultados, ya que la distribución de las respuestas es la misma. El test exacto de Fischer no observa significación estadística para el evento insomnio ( $p=0,084$ ), somnolencia diurna ( $p=0,9$ ). En cambio, muestra relación significativa para fatiga ( $p=0,039$ ).

Tabla 21.- Significación estadística entre las preguntas del test de dolor y los eventos a estudio.

Pregunta	Variable	Significación Fischer (p)
Pregunta 1 ¿Cómo considera el control del dolor postquirúrgico?	Insomnio	No procede
	Somnolencia	
	Fatiga	
Pregunta 2 ¿Considera que el dolor ha interferido en su descanso?	Insomnio	No procede
	Somnolencia	
	Fatiga	
Pregunta 3 ¿En algún momento el dolor le ha despertado?	Insomnio	0,084
	Somnolencia	0,9
	Fatiga	0,039
Pregunta 4 ¿En cuántas ocasiones el dolor le ha dificultado conciliar el sueño?	Insomnio	No procede
	Somnolencia	
	Fatiga	
Pregunta 5 ¿En cuántas ocasiones el dolor le ha despertado la última semana?	Insomnio	0,084
	Somnolencia	0,9
	Fatiga	0,039

## 8.- Satisfacción

El 100% (174) de los pacientes estaban satisfechos con el trato recibido por el entrevistador. De ellos, 88,5% (154) volvería a formar parte en un estudio similar, mientras que el 11,5% (20) no lo haría, debido a las encuestas telefónicas (Fig. 57).

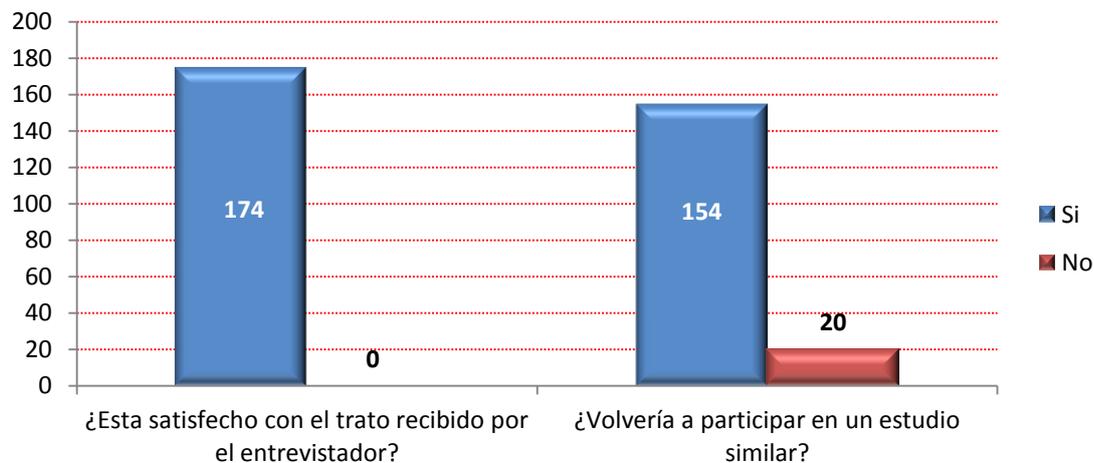


Fig. 57.- Distribución de las respuestas a la preguntas de satisfacción.

## 9.- Relación entre insomnio, somnolencia y fatiga

Si se analiza la relación entre los diferentes eventos (insomnio, somnolencia diurna y fatiga) obtenemos que hay correlación entre insomnio y somnolencia diurna ( $p=0,001$ ), entre insomnio y fatiga ( $p<0,001$ ) y entre somnolencia diurna y fatiga ( $p<0,001$ ) (Tabla 22).

Tabla 22.- Significación para la relación entre los eventos insomnio, somnolencia diurna y fatiga.

Relación entre eventos a estudio	Significación (Chi-Cuadrado)
Insomnio-Somnolencia diurna	0,001
Insomnio-Fatiga	<0,001
Somnolencia diurna-Fatiga	<0,001

## 10.- Relación del tipo de anestesia con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatoria

Al analizar con asignación lineal de Chi-cuadrado la técnica anestésica utilizada (halogenados con sevoflurano vs intravenosa con propofol) con la aparición de eventos se puede apreciar que estos aparecen más frecuentemente tras la administración de propofol con diferencias significativas para insomnio ( $p=0,02$ ) y fatiga ( $p<0,001$ ), pero no para somnolencia ( $p=0,11$ ) (Tabla 23).

Tabla 23.- Significaciones para tipo de anestesia y evento.

Relación tipo de anestesia-evento	Significación (Chi-Cuadrado)
Tipo de anestesia-insomnio	0,02
Tipo de anestesia-Somnolencia	0,11
Tipo de anestesia-Fatiga	<0,001

## 11.- Relación la hora de intervención y eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatorias

Como hemos comentado anteriormente el 11,5% de los pacientes (20) se intervino por la mañana, 19 (33) al mediodía y 69,5% (121) lo hizo de tarde (Fig. 58).

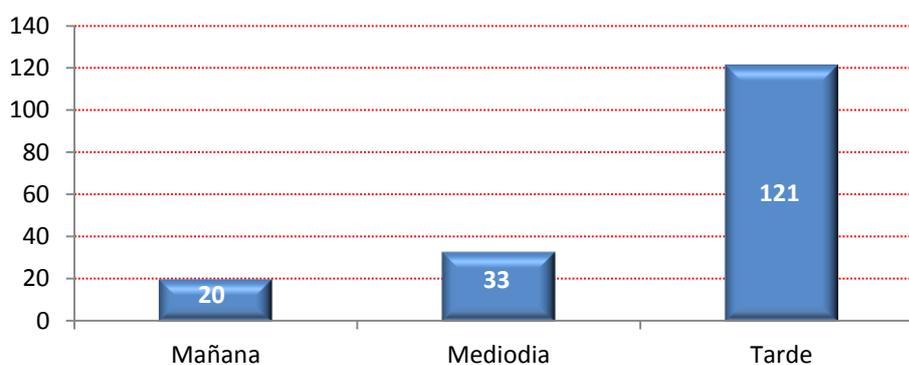


Fig. 58.- Distribución horaria de las intervenciones.

Si analizamos la relación entre la hora de la intervención y los eventos insomnio, somnolencia diurna o fatiga mediante asignación lineal de Chi-cuadrado de Pearson obtenemos que no hay significaciones estadísticas para insomnio ( $p=0,27$ ), somnolencia ( $p=0,28$ ) ni fatiga ( $p=0,29$ ) (Tabla 24).

Tabla 24.- Relación hora de intervención-evento.

Relación hora de intervención-evento	Significación (Chi-Cuadrado)
Hora de intervención-insomnio	0,27
Hora de intervención-Somnolencia	0,28
Hora de intervención-Fatiga	0,29

## 12.- Relación de antecedentes de interés con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatorias

Si analizamos la relación entre los antecedente de interés y los eventos insomnio, somnolencia diurna o fatiga mediante asignación lineal Chi-cuadrado de Pearson obtenemos que no hay significaciones estadísticas para insomnio ( $p=0,344$ ), somnolencia ( $p=0,363$ ) ni fatiga ( $p=0,270$ ).

Tabla 25.- Relación antecedentes de interés-evento.

Relación hora de intervención-evento	Significación (Chi-Cuadrado)
Hora de intervención-insomnio	0,344
Hora de intervención-Somnolencia	0,363
Hora de intervención-Fatiga	0,27

## **VII- DISCUSIÓN**



## 1.- Características sociodemográficas de la población

Nos permiten asegurar que la población a estudio tiene características similares al resto de la población de varones entre 55 y 70 años.

La edad observada en este estudio, con una media de 62,99 años y una desviación estándar de 7,99 años coincide con las edades recomendadas para el *screening* de cáncer de próstata en las guías europeas, que suelen ser entre los 55 y los 70 años<sup>199</sup>. Por otro lado, si comparamos la edad media observada con la Memoria Económico Financiera de la Seguridad Social, que nos da una edad media de jubilación de entre 63,08 a 64,3 años (dependiendo del año de la medición)<sup>200</sup> y una tasa de paro del 22,7%, podemos entender que la distribución de los individuos en el ítem de situación laboral se reparta en valores no muy alejados del 50%.

## 2.- Características médicas de la población

Nos permiten asegurar que la población a estudio tiene características similares al resto de la población de varones entre 55 y 70 años.

### 2.1.- Escala ASA

Deem et cols. afirman que la población que se somete a estos procedimientos (y similares) es eminentemente sana (ASA I o II)<sup>201</sup>, obviando la patología que le lleva a someterse al proceso. Lo que se constata en la población a estudio, donde el 73% (127) de los individuos son ASA I o II.

### 2.2.- Antecedentes de interés

Respecto a los antecedentes de interés se debe de recordar que se consideraron sólo aquellos que pudieran interferir en el sueño.

El porcentaje de pacientes con insomnio fue de 9,2%, ligeramente superior al esperado (en torno al 6%, según criterios de DSM-IV)<sup>34</sup>. Aunque se debe considerar que el porcentaje del 6% es el más restrictivo, ya que las quejas sobre el sueño pueden llegar al 30% de la población, y si se añade a estas quejas las consecuencias clínicas diurnas del insomnio o la insatisfacción con la cantidad/calidad del sueño la prevalencia estaría en un 8-18%<sup>34</sup>.

Puede resultar llamativo el elevado porcentaje de pacientes con diagnóstico de fibromialgia/SFC (sd. de fatiga crónica), que es de 1,7%. Pero mientras que algunos estudios en nuestro país lanzan una prevalencia en varones de 0,2%<sup>202</sup>, otro estudio británico eleva esta prevalencia hasta el 1,6%<sup>203</sup>, si bien ambos estudios son de hace prácticamente quince años. Desconocemos la causa de estas divergencias, aunque se puede pensar que sean debidas a variaciones metodológicas.

La prevalencia de SAHOS/roncopatía observada es del 18,4%, mientras que la prevalencia para varones de SAHOS en nuestro país es del 2-4%<sup>204</sup> y la roncopatía crónica simple puede llegar al 49%<sup>204,205</sup>. Estas diferencias se deben a que en nuestra recogida de datos no se diferenciaba entre las diferentes patologías.

Respecto a otros trastornos que pueden alterar al sueño (esclerosis múltiple, sd. de piernas inquietas, etc), dada su baja aparición de evento no consideramos útil compararlo con la prevalencia general.

### 3.- Perioperatorio

#### 3.1.- Medicación de interés

Cabe recordar, como en el apartado anterior, que sólo se recogieron datos de fármacos que pudieran interferir con el sueño.

El valor observado de 9,2% de pacientes que tomaba, al menos ocasionalmente, medicación para conciliar el sueño, difiere ligeramente del 12,3-16% esperado<sup>206</sup>. Estas diferencias posiblemente se deban a que en el estudio sólo se consideraban el consumo de benzodiazepinas o similares para conciliar el sueño, mientras que en la Encuesta Nacional de Salud no diferencia si se toman para conciliar el sueño o como ansiolítico.

Dada la baja frecuencia de otros fármacos que podrían alterar el sueño (antihistamínicos, pregabalina, etc.) no consideramos oportuno comparar estos resultados.

#### 3.2.- Premedicación

Se premedicó con midazolam a más de la mitad de los pacientes (56,9%). En el resto, o no se premedicó o no constaba en la hoja de anestesia. No se han encontrado datos con los que poder comparar estos resultados.

### 3.3.- Tipo de anestesia

Desde un punto academicista, resulta difícil comparar los resultados obtenidos con los que muestran otros estudios, ya que éstos hablan de técnica anestésica de mantenimiento, mientras que en nuestro estudio, debido a la duración de la cirugía (de escasos minutos), sería casi más propio hablar de inducción anestésica que de mantenimiento. Si nos tomamos la licencia de simplificar los datos del estudio ANESCAT<sup>207</sup>, y consideramos la anestesia general balanceada con halogenados (AGBH) y anestesia total intravenosa (TIVA) como nuestro grupo de anestesia endovenosa y al grupo de anestesia inhalatoria pura como nuestro grupo de anestesia inhalatoria podríamos tener una estimación. Entre los pacientes a estudio se observa un 87,4% de anestesia endovenosa, frente al hipotético grupo de anestesia endovenosa del ANESCAT que muestra un 90,8%, mientras que en la anestesia inhalatoria observamos que se utilizó en un 13,8%, frente al 9,2% observado en el estudio ANESCAT. Si bien esta comparación la debemos tomar con cautela, por los motivos ya expuestos y por el tiempo transcurrido entre ambos estudios (12 años).

El hecho de que se utilizara fentanilo en menos de la mitad de los pacientes (41,4%) se puede explicar por el hecho de que este tipo de procedimientos es considerado poco doloroso<sup>201</sup>.

La ausencia en el uso de otros fármacos, tanto para la premedicación como para la inducción es seguramente debido a que los fármacos utilizados (midazolam, propofol, sevoflurano y fentanilo) presentan un perfil adecuado para su uso en pacientes de cirugía ambulatoria<sup>208</sup>.

### 3.4.- Hora de intervención

Los resultados obtenidos se explican porque la mayor parte de estos procesos (69,5%) se realizan en turno de tarde (15:00-21:00) por motivos organizativos de nuestro centro.

## 4.-Escala de insomnio de Epworth

### 4.1.- Resultados globales

Es importante destacar que se ha demostrado que los valores medios de puntuación de la escala de Epworth son mayores a los siete días de la intervención que en el preoperatorio con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). Esto nos lleva a

pensar que la anestesia podría ejercer un efecto perturbador sobre el ciclo sueño-vigilia, como defienden algunos autores<sup>56,61,120,134,135,192,196</sup>. Las causas de esta perturbación continúan sin estar claras, pero se ha valorado que pueden ser secundarias a que la anestesia provoca alteraciones en la secreción de melatonina<sup>61,120,134,144,171,177,180,209</sup>, cortisol<sup>135,171</sup> y la temperatura corporal central<sup>173,175,180</sup>. También aparecen diferencias significativas ( $p=0,013$ ) entre los resultados de las puntuaciones medias en el preoperatorio y el resultado a los treinta días, siendo más altas en el preoperatorio, probablemente secundario a la ansiedad de someterse a una prueba diagnóstica de una enfermedad potencialmente grave. Las puntuaciones mayores a los siete días que a los treinta ( $p<0,001$ ) se pueden explicar por dos aspectos: la perturbación del sueño por la anestesia no suele sobrepasar los siete días<sup>61</sup> y la disminución de la ansiedad al recibir la noticia de un resultado negativo en la biopsia para cáncer de próstata. Este estudio no ha valorado la ansiedad en ninguno de los estadios.

Si en vez de valorar las medias valoramos el “evento insomnio”, entendiéndose este como puntuación en el test a los siete días mayor a la puntuación en el preoperatorio, este se da en el 40,8% de los pacientes (frente al 36,8% con la misma puntuación o el 22,4% con menor puntuación en el postoperatorio). Esto nos indica que la incidencia de alteraciones del sueño postanestesia (clínica o subclínicamente) se presenta en casi la mitad de los pacientes, no hay datos en la literatura que hablen de incidencia de alteraciones del sueño postanestesia.

En el mismo sentido van los resultados si lo que analizamos son la cantidad de pacientes etiquetados como insomnio leve/moderado. Ya que para ambos grupos hay más individuos en los resultados a los siete días ( $p<0,001$  para ambos).

No se han encontrado estudios que valoren de esta forma los trastornos del sueño postoperatorio.

### 4.2- Resultados por ítem

Sólo encontramos diferencias significativas para las preguntas 2, 3, 4 y 7 entre el preoperatorio y/o los postoperatorios a los siete y treinta días. Dado que es la primera vez que se utiliza esta escala para la valoración del insomnio postoperatorio no hay estudios previos con los que comparar los resultados.

Dado que no afectan al resultado global del estudio comentaremos brevemente los resultados por pregunta

#### **4.2.1.- Pregunta 1: ¿Cómo consideras la calidad de tu sueño?**

La mayor parte de los pacientes consideran la calidad de su sueño “muy buena” o “aceptablemente buena”. El grupo de “ligeramente pobre” es mayor en el postoperatorio a los siete días que en los otros grupos, aunque en esta pregunta no hay diferencias significativas para ninguna comparación.

#### **4.2.2.- Pregunta 2: ¿Cuántos minutos necesita usualmente para dormir una vez que decidió ir a dormir?**

La mayor parte de los pacientes se duermen en menos de 30 minutos. Hay diferencias significativas en la distribución entre el preoperatorio y el postoperatorio a los siete días y entre las distribuciones a los siete y treinta días.

#### **4.2.3.- Pregunta 3: ¿Cuántas veces se ha despertado por la noche?**

La mayor parte de los pacientes se despiertan menos de tres veces a lo largo de la noche. Hay diferencias significativas entre todas las comparaciones posibles.

#### **4.2.4.- Pregunta 4: ¿Cuántas horas duermes realmente durante la noche?**

Casi todos los pacientes duermen más de seis horas. Hay diferencias significativas en todas las comparaciones.

#### **4.2.5.- Pregunta 5: ¿Siente sueño durante el día?**

La mayor parte de los pacientes refieren “no tener sueño durante el día” o “tener poco”. No se encontraron diferencias significativas entre el preoperatorio y los postoperatorios a los siete y treinta días.

#### **4.2.6.- Pregunta 6: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar productos de venta libre para poder dormir en este periodo?**

En torno al 80% de los pacientes no tomaron productos de venta libre para poder dormir. No había diferencias significativas entre los diferentes periodos.

#### **4.2.7.- Pregunta 7: ¿Cuántas veces ha tenido que tomar medicación prescrita para poder dormir durante este periodo?**

La mayor parte de los pacientes no tomó medicación para poder dormir. Resulta llamativo que las necesidades de somníferos en el postoperatorio fuera inferior que en los otros grupos de forma significativa. Desconocemos la causa de estas observaciones, es

posible que los trastornos del sueño postanestesia se deban más a alteraciones en la estructura del sueño por la anestesia<sup>56,61</sup>, que a la capacidad de conciliar el sueño.

### 5.- Escala de somnolencia diurna de Epworth

#### 5.1 Resultados globales

Al igual que con la escala de insomnio de Epworth, la escala de somnolencia diurna de Epworth ha demostrado que los valores medios de puntuación de la escala son mayores a los siete días de la intervención que en el preoperatorio con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El aumento de somnolencia en los días posteriores a una anestesia ha sido citado por algunos autores y recogidos en una revisión<sup>193</sup>, aunque continua siendo un tema poco tratado.

También en el mismo sentido se observan diferencias significativas entre las puntuaciones a los siete días y a los 30 días ( $p < 0,001$ ), mientras que no aparecen entre el preoperatorio y a los 30 días ( $p = 0,44$ ). Esto nos indica que los cambios en el descanso secundarios a la anestesia son transitorios y ceden después de los siete días tras ser anestesiados, tal y como afirman Dispersyn<sup>61</sup> y Wu<sup>193</sup>. No hay datos en la literatura que nos permitan identificar las causas desencadenantes de esta somnolencia diurna, pero es lógico pensar que es debida a un descanso menos eficaz los días posteriores a que el paciente sea anestesiado, lo cual hemos discutido en el punto anterior.

Si en vez de valorar las medias valoramos el “evento somnolencia”, entendiéndose este como puntuación en el test a los siete días mayor a la puntuación en el preoperatorio, este se da en el 41,4% de los pacientes (frente al 34,5% con la misma puntuación o el 24,1% con menor puntuación en el postoperatorio). El aumento de somnolencia postanestesia (clínica o subclínicamente) observada (41,4%) es prácticamente igual a la incidencia descrita en la literatura del 42%<sup>193</sup>. El hecho de que los porcentajes observados para el “evento insomnio” y para el “evento somnolencia” sean muy similares refuerza nuestra hipótesis de que la somnolencia diurna postanestesia es secundaria a las alteraciones del sueño postanestesia y no a otras causas.

Resulta complicado analizar los resultados si lo que analizamos son la cantidad de pacientes etiquetados como somnolencia leve/moderada/severa (según puntuación del test). Para somnolencia leve son mayores los resultados para el preoperatorio y el postoperatorio a los treinta días que a los siete días, mientras que para somnolencia

moderada son mucho mayores en el postoperatorio a los siete días que en el resto de los grupos. Es más fácil de visualizar si observamos datos acumulados, de esta forma se puede ver que en el postoperatorio a los siete días se acumulan más individuos con somnolencia (leve y moderada) que en el resto de los grupos. Esto viene a reforzar lo observado anteriormente. No hay datos en la literatura que categoricen el grado de somnolencia en relación a la anestesia.

## **5.2.- Resultados por ítem**

Encontramos diferencias significativas para todas las preguntas (excepto para la pregunta 4) entre el preoperatorio y/o los postoperatorios a los siete y treinta días.

Dado que no afectan al resultado global del estudio se comentaran brevemente los resultados por pregunta.

Al igual que para los resultados por ítem en la escala de insomnio de Epworth, dado que es la primera vez que se utiliza esta escala para la valoración de la somnolencia diurna postoperatoria, no hay estudios previos con los que comparar los resultados.

### **5.2.1.- Pregunta 1: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado y leyendo**

Hay diferencias significativas para todas las posibles comparaciones. La mayor parte de los pacientes responden en los tres periodos ninguna o baja probabilidad de tener sueño en esta situación. Resulta llamativo que en las puntuaciones altas (moderada o alta probabilidad de que les produzca sueño) el grupo más numeroso se da en el postoperatorio a los siete días.

### **5.2.2.- Pregunta 2: Probabilidad de que le provoque sueño estar viendo la televisión**

Existen diferencias significativas entre los resultados a los siete días y los resultados a los treinta días y en el preoperatorio. Entre las puntuaciones en el preoperatorio y a los 30 días no hay diferencias, lo que vendría a indicar que a los treinta días el paciente ha vuelto al estado basal. Al igual que en la pregunta 1 en las puntuaciones altas (moderada o alta probabilidad de que les produzca sueño) el grupo más numeroso se da en el postoperatorio a los siete días.

### **5.2.3.- Pregunta 3: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado inactivo en un lugar público**

Ocurre lo mismo que en la pregunta 2.

**5.2.4.- Pregunta 4: Probabilidad de que le provoque sueño viajar como pasajero de un coche en un viaje de una hora sin paradas**

No hay diferencias significativas entre ninguna comparación posible.

**5.2.5.- Pregunta 5: Probabilidad de que le provoque sueño estar estirado para descansar al mediodía cuando las circunstancias lo permiten**

La mayor parte de los pacientes tienen una moderada o alta probabilidad de que les entre sueño a la hora de la siesta si la situación le es favorable.

Resulta llamativo que sólo haya diferencias significativas entre los resultados en el preoperatorio y el resultado a los treinta días. Es posible que esto sea debido al factor ansiedad que hemos comentado anteriormente, que una vez el paciente ha recibido los resultados negativos para la biopsia de próstata, esta desaparezca y le sea más fácil relajarse.

**5.2.6.- Pregunta 6: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado hablando con otra persona**

La mayoría de los pacientes refieren una escasa o nula probabilidad de que les produzca sueño esta situación. Las significaciones estadísticas se dan en el mismo sentido que en la pregunta 5.

**5.2.7.- Pregunta 7: Probabilidad de que le provoque sueño estar sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol**

Existen diferencias significativas entre los resultados a los siete días y los resultados a los treinta días y en el preoperatorio. Entre las puntuaciones en el preoperatorio y a los 30 días no hay diferencias, lo que vendría a indicar que a los treinta días el paciente ha vuelto al estado basal. En las puntuaciones altas (alta probabilidad de que les produzca sueño) el grupo más numeroso se da en el postoperatorio a los siete días.

**5.2.8.- Pregunta 7: Probabilidad de que le provoque sueño estar en un coche, estando parado por el tránsito unos minutos**

Observamos las mismas significaciones que en la pregunta 7.

## **6.- Escala de fatiga de Krupp**

### **6.1 Resultados globales**

Al igual que con las escalas anteriores, la escala de fatiga de Krupp ha demostrado que los valores medios de puntuación de la escala son mayores a los siete días de la

intervención que en el preoperatorio con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ). El aumento de la fatiga en los días posteriores a una anestesia ha sido citado por varios autores<sup>56,61,120,173,192</sup>, pero la mayoría básicamente se limitaban a nombrarlo como queja de los pacientes en el postoperatorio. Sólo Ozone<sup>56</sup> valora el aumento de la fatiga postoperatoria, aunque lo hace en el postoperatorio inmediato, encontrando un aumento de la fatiga las primeras horas del postoperatorio que achacaba a los efectos directos de los fármacos analgésicos e hipnóticos utilizados<sup>56</sup>. Por lo tanto, el estudio de la fatiga en un periodo más prolongado lo consideramos inédito.

También hay diferencias significativas entre las puntuaciones a los siete días y a los 30 días ( $p<0,001$ ) y entre el preoperatorio y a los 30 días ( $p<0,001$ ). No hay datos en la literatura que nos permitan identificar las causas desencadenantes de esta fatiga postanestésica, pero, como en el caso de la somnolencia diurna, es lógico pensar que es debida a un descanso menos eficaz los días posteriores a que el paciente sea anestesiado, lo cual ya ha sido discutido.

Si valoramos el “evento somnolencia”, entendiéndose como puntuación en el test a los siete días mayor a la puntuación en el preoperatorio, éste se da en el 46,8% de los pacientes (frente al 41,4% con la misma puntuación o el 12,1% con menor puntuación en el postoperatorio). No hay datos en la literatura para poder comparar estos resultados. El hecho de que los porcentajes observados para el “evento fatiga” y para los “evento somnolencia” y “evento insomnio” sean muy próximos, vuelve a reforzar nuestro argumento de que la fatiga postanestesia es secundaria a las alteraciones del sueño postanestesia y no a otras causas.

Si en vez de realizar las medias de las puntuaciones del test analizamos los pacientes con puntuación media mayor de 3 (es decir, con fatiga), observamos que el mayor grupo de pacientes está agrupado en el periodo postoperatorio, con diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

## 6.2.- Resultado por ítem

Hay diferencias significativas para todos los ítems entre el preoperatorio y/o los postoperatorios a los siete y treinta días, lo que indica que las diferencias en las puntuaciones se distribuyen entre todas las preguntas. Puesto que no hay estudios previos con esta escala en el asunto que tratamos, no se puede comparar con datos publicados.

Dado que no afectan al resultado global del estudio, se comentarán brevemente los resultados por pregunta.

### **6.2.1.- Ítem 1: Puntuación a la afirmación “Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado”.**

La mayor parte de los pacientes lo puntúan con menos de 3. Hay diferencias significativas entre todas las comparaciones posibles.

### **6.2.2.- Ítem 2: Puntuación a la afirmación “El ejercicio me produce fatiga”.**

Aunque la mayor parte de los pacientes lo puntúan por debajo de tres, resulta llamativo que los pacientes que lo puntúan con cuatro, la mayoría de ellos lo hacen en el postoperatorio a los siete días. Encontramos diferencias significativas entre el preoperatorio y a los siete días y entre el postoperatorio a los siete días y a los treinta días, mientras que no la hay entre el preoperatorio y los treinta días. La posible explicación de esto se ha comentado en apartados anteriores, recordamos que la postanestesia produciría fatiga (en nuestra opinión debida a un mal descanso nocturno), de la cual se recuperarían pasados los 5-7<sup>61</sup> días.

### **6.2.3.- Ítem 3: Puntuación a la afirmación “Me fatigo fácilmente”.**

Todos los pacientes la puntúan por debajo de cuatro, a excepción de un pequeño grupo en el postoperatorio a los 7 días que la puntúan con cinco. Encontramos diferencias significativas entre todas las combinaciones posibles, pero desconocemos las causas de esta distribución.

### **6.2.4.- Ítem 4: Puntuación a la afirmación “La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico”.**

La mayor parte de los pacientes la puntúan por debajo de cuatro en todos los momentos del estudio, pero resulta llamativo que el grupo más numeroso que la puntúa con cinco lo hace en el postoperatorio a los 7 días. La distribución de las significaciones es igual que en el ítem 2.

### **6.2.5.- Ítem 5: Puntuación a la afirmación “La fatiga me produce con frecuencia problemas”.**

Prácticamente todos los pacientes la puntúan con menos de cuatro. Las diferencias significativas se dan solo entre los resultados de los postoperatorios y entre el preoperatorio y los resultados a los 30 días. Desconocemos las causas, aunque es posible que la ansiedad actúe como factor de confusión.

#### 6.2.6.- Ítem 6: Puntuación a la afirmación “La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado”.

Casi todos los pacientes la puntúan por debajo de cuatro. Y los pacientes que la puntúan con cinco lo hacen en su mayoría en el periodo postoperatorio a los siete días. Las distribuciones de las significaciones son iguales al ítem anterior.

#### 6.2.7.- Ítem 7: Puntuación a la afirmación “La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades”.

Sucede lo mismo que en el ítem seis.

#### 6.2.8.- Ítem 8: Puntuación a la afirmación “La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan”.

Prácticamente todos los pacientes le dan una puntuación de tres o menor. La distribución de las significaciones es igual a la de los ítems dos y cuatro.

#### 6.2.9.- Ítem 9: Puntuación a la afirmación “La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social”.

Casi todos los pacientes la puntúan con tres o menos. De los pocos pacientes que la puntúan con cuatro, la mayoría lo hacen en el preoperatorio a los siete días. La distribución de las significaciones es igual a la de los ítems dos, cuatro y ocho.

## **7.- Dolor y descanso**

Todos los pacientes consideraron que el control del dolor había sido satisfactorio y que éste no había interferido en su descanso ni le había dificultado conciliar el sueño. Esto no resulta sorprendente por dos razones:

- ✓ La biopsia de próstata y procedimientos similares son considerados procedimientos poco dolorosos y presentan valores de EVA (escala verbal para valorar el dolor) en el postoperatorio inmediato de 2-3<sup>201</sup>.
- ✓ El hecho de que los pacientes padecieran complicaciones potencialmente dolorosas (como prostatitis o retención aguda de orina) que requirieron atención médica fue considerado como criterio de exclusión.

Al 94,82% de los pacientes no les despertó el dolor en ningún momento, al 5,17% les despertó una o dos noches la semana posterior a la intervención. Estos pacientes, al ser

interrogados con más detalle, referían sensación de tenesmo vesical o molestias vagas más que dolor leve-moderado, que cedía a los 2-3 días de la intervención.

En los datos analizables encontramos que no hay diferencias significativas en la puntuación obtenida en las preguntas sobre el dolor y la aparición de evento insomnio ( $p=0,084$ ) o somnolencia ( $p=0,9$ ). Esto apunta a que este tipo de intervenciones son favorables para el estudio de las interferencias con el descanso, ya que el dolor no actuaría como factor de confusión, como sí sucede con otras cirugías<sup>195,210</sup>. Desconocemos la causa de la significación para el evento fatiga ( $p=0,039$ ) que presentan los pacientes al compararlo con dolor, ni tampoco se ha hallado justificación.

### 8.- Satisfacción

Al analizar la satisfacción observamos que todos los pacientes se mostraron satisfechos por el trato recibido por el entrevistador. Probablemente sea debido a que los pacientes deben de responder directamente al entrevistador. Esto podría haberse evitado de dos formas: que las preguntas sobre satisfacción se realizaran en otro momento y por otro entrevistador y que las preguntas fueran de tipo Likert, en las cuales el paciente pone una puntuación (p.e.: de 1 a 5).

El 88,5% de los individuos volvería a participar en un estudio de este tipo, mientras que el 11,5% no lo haría debido a las molestias que le ocasionaron las encuestas telefónicas.

### 9.- Relación entre insomnio, somnolencia y fatiga

Como es lógico pensar, existe relación entre el insomnio, la somnolencia diurna y la fatiga. Por lo tanto, debemos considerarlas como diferentes variables de un mismo suceso y no como sucesos independientes.

### 10.- Relación del tipo de anestesia con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postanestesia

Se hallaron diferencias en los eventos insomnio y fatiga según el tipo de anestesia recibida, siendo los eventos más frecuentes y/o llamativos en los pacientes que recibieron propofol. Esto se correlaciona con un estudio en pacientes pediátricos que mostraba que los pacientes anestesiados con sevoflurano dormían mejor (más tiempo) que los pacientes anestesiados con propofol, aunque ambos dormían peor que en el periodo preoperatorio<sup>196</sup>.

Esto seguramente es debido a que el propofol afecte más a la secreción de melatonina, el cortisol o la temperatura central que el sevoflurano<sup>139,166-168,173,175,179,181,197</sup>.

Aunque se debe de comentar que la comparación en este estudio debe de tomarse con precaución, ya que el conjunto de pacientes que recibieron sevoflurano era considerablemente más pequeño que el que recibió propofol. Deben de realizarse más estudios que tengan como objetivo principal ver el impacto de cada anestésico en relación a la alteración del sueño.

Por otro lado, se observó que no había diferencias significativas entre ambos anestésicos para producir fatiga. No hay datos en la literatura que nos permitan valorar este hecho.

### **11.- Relación entre la hora de la intervención y los eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatorios**

No se ha encontrado relación entre la hora del día a la que se administra la anestesia y su influencia en la aparición de insomnio, somnolencia y fatiga en el postoperatorio. Lo que viene a constatar lo observado por el autor en un estudio previo<sup>198</sup>. Esto podría ser debido a que, según algunos autores, la anestesia tendría un efecto desincronizador del ciclo circadiano sueño-vigilia, produciendo lo que se ha venido a llamar “jet lag anestésico”<sup>120,134,135,197</sup>, más que un efecto de abolición del ciclo.

Dado que la mayor parte de los individuos se intervinieron por la tarde estos datos deben considerarse con cautela.

### **12.- Relación de antecedentes de interés con eventos insomnio, somnolencia y fatiga postoperatoria**

No hay correlación entre los antecedentes médicos de interés de los pacientes y la aparición de insomnio ( $p=0,34$ ), somnolencia ( $p=0,36$ ) o fatiga ( $p=0,27$ ) en el postoperatorio. Por lo tanto, no actuarían como factor de confusión. No se han hallado datos en la literatura con los que comparar estos resultados.

### **13.- Limitaciones del estudio**

- ✓ El estudio está realizado en un grupo de población muy determinado, conformado por varones con una edad comprendida entre 55 y 70 años. Los

datos obtenidos en este estudio no tienen por qué ser extrapolables a otro tipo de poblaciones, ya que la estructura del sueño cambia con la edad<sup>211</sup> y con el género<sup>212</sup>. Se deberían de realizar nuevos estudios en otros grupos poblacionales.

- ✓ No se ha considerado la ansiedad como posible factor de confusión. La ansiedad puede dificultar tanto la conciliación como el mantenimiento del sueño<sup>213</sup> y un estudio Linden-Castro<sup>214</sup> mostraba que el grado de ansiedad ante una biopsia de próstata oscila entre leve y moderado. Estudios similares a éste que se realizaran en el futuro en el ámbito clínico deberían usar herramientas para valorar el grado de ansiedad de los pacientes, de forma que se evitara que ésta actúe como factor de confusión.
- ✓ El grupo de anestesia con sevoflurano y el grupo de anestesia con propofol son bastante asimétricos en cuanto a número, por lo que se debe tomar con precaución lo observado en este estudio. Habría que diseñar nuevos estudios que tengan como objetivo principal la comparación entre ambos fármacos y su impacto sobre el sueño.
- ✓ Los pacientes no están agrupados de forma simétrica en número en cuanto a la hora de la administración de los fármacos, por lo que se debería tomar con precaución lo observado en este estudio respecto a que la hora de intervención no guarda relación con la aparición de insomnio, somnolencia y fatiga en el postoperatorio.
- ✓ De los estudios realizados hasta el momento, sólo Ozone utiliza escalas validadas para la medición de somnolencia y fatiga en el periodo postoperatorio inmediato y utilizaba escalas diferentes a las de nuestro estudio. Se deben de realizar más estudios para valorar cuáles son las escalas más apropiadas para valorar estos eventos en el postoperatorio.

## **VIII.- CONCLUSIONES**



## VII.- CONCLUSIONES

- ✓ Los fármacos anestésicos (sevoflurano y propofol) pueden actuar como agente perturbador del sueño los días posteriores a una cirugía. Dicha perturbación no parece prolongarse más allá de la semana postoperatoria, siendo los valores a los treinta días más próximos a los basales que los observados a los siete días de la intervención.
- ✓ El sevoflurano parece perturbar menos el sueño durante la primera semana postoperatoria que el propofol.
- ✓ La hora de administración del anestésico (sevoflurano o propofol) no parece tener influencia sobre la aparición de insomnio, somnolencia o fatiga los días posteriores al acto anestésico.
- ✓ Los pacientes con antecedentes médicos de patologías que puedan causar alteraciones en el sueño no presentan mayor susceptibilidad de presentar insomnio, somnolencia o fatiga en el postoperatorio.
- ✓ Las escalas de insomnio de Epworth, de somnolencia diurna de Epworth y de fatiga de Krupp, parecen adecuadas para la observación de dichos eventos en los pacientes postoperatorios.
- ✓ La somnolencia y la fatiga postoperatorias parecen ser secundarias al insomnio postoperatorio, ya que existe una fuerte asociación entre ellas. Tanto el insomnio, la somnolencia como la fatiga deben considerarse como diferentes perfiles de un mismo suceso y no como sucesos independientes.



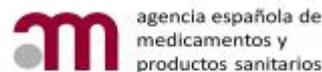
## **IX.- ANEXOS**



## ANEXO Ia: Ficha técnica del Propofol

### 1. NOMBRE COMERCIAL DE LA ESPECIALIDAD

Propofol Fresenius 10 mg/ml emulsión para inyección o perfusión EFG



### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de emulsión contiene 10 mg de propofol.

Cada ampolla de 20 ml contiene 200 mg de propofol.

Cada vial de 50 ml contiene 500 mg de propofol.

Cada vial de 100 ml contiene 1000 mg de propofol.

Excipientes. 1 ml de emulsión contiene:

- aceite de soja, refinado 100 mg
- sodio max. 0,06mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.



### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión para inyección o perfusión

Emulsión aceite en agua blanca, isotónica

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Propofol Fresenius 10 mg/ml es un anestésico general intravenoso de corta acción para

- inducción y mantenimiento de la anestesia general
- sedación de pacientes con respiración asistida artificial en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

#### 4.2. Posología y método de administración

Propofol Fresenius 10 mg/ml solamente debe administrarse en hospitales o en unidades de terapia diaria con médicos anestesiólogos o en pacientes en cuidados intensivos.

Las funciones circulatoria y respiratoria deberán monitorizarse constantemente (ej. ECG, oximetría del pulso) y los instrumentos para el mantenimiento de las vías respiratorias, respiración asistida, y otros instrumentos de reanimación deben estar disponibles en todo momento.

La dosis de la emulsión de Propofol Fresenius 10 mg/ml debe ser individualizada en base a la respuesta del paciente y a las premedicaciones usadas.

Generalmente se requieren agentes analgésicos suplementarios adicionales a Propofol Fresenius 10 mg/ml.- 2 –

#### **Posología**

##### **Anestesia general en adultos:**

##### Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Propofol Fresenius 10 mg/ml debe ser valorado (aproximadamente 20 - 40 mg cada 10 segundos) frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de Propofol/kg de peso corporal.

Por encima por encima de esta edad y en pacientes de grados ASA III y IV, especialmente aquellos con la función cardíaca deteriorada, los requerimientos serán generalmente menores y la dosis total de Propofol Fresenius 10 mg/ml se reducirá a un mínimo de 1 mg propofol/kg peso corporal. Deberá usarse una velocidad de administración menor de Propofol Fresenius 10 mg/ml (aproximadamente 2 ml (20 mg) cada 10 segundos).

**Mantenimiento de la anestesia:**

La anestesia puede mantenerse ya sea mediante la perfusión continua de Propofol Fresenius 10 mg/ml o mediante repetidas inyecciones en "bolus" de la especialidad.

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando infusiones continuas debe individualizarse la dosis y la velocidad de administración, en general deberán administrarse dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/h. Una dosis de mantenimiento reducida, de unos 4 mg de Propofol/kg de peso corporal y hora, puede ser suficiente en procedimientos quirúrgicos menos estresantes tales como cirugía invasiva menor.

En pacientes mayores, en pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con la función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes con grados ASA III y IV, puede reducirse la dosis de Propofol Fresenius 10 mg/ml dependiendo de la gravedad de las condiciones del paciente y de la técnica anestésica utilizada.

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando la técnica de repetidas inyecciones de bolus, deben administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de Propofol (= 2,5 a 5 ml de Propofol Fresenius 10 mg/ml) según los requerimientos clínicos.

No debería utilizarse la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

**Anestesia general en niños mayores de 1 mes:**

No se recomienda el uso de Propofol Fresenius 10 mg/ml para la anestesia general de niños menores de 1 mes de edad.

**Inducción de la anestesia:**

Cuando se utilice para inducir la anestesia, se recomienda que Propofol Fresenius 10 mg/ml sea administrado lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia.

La dosis debe ser ajustada según la edad y/o el peso corporal.

En niños de más de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/kg de peso corporal para la inducción de la anestesia. Por debajo de esta edad los requisitos de dosis pueden ser más elevados. La dosis inicial deberá ser de 3 mg/kg de peso corporal. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales en porciones de 1 ml/kg de peso corporal.

Se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de alto riesgo (grados ASA III y IV).

No se recomienda la administración de propofol mediante un sistema de Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

**Mantenimiento de la anestesia:**

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando una perfusión continua se deben administrar dosis de 9 a 15 mg de Propofol/kg de peso corporal y hora.

Para niños menores de 3 años pueden existir requerimientos de dosis más altas, dentro del rango de las dosis recomendadas, cuando se compara con pacientes pediátricos mayores. La dosis deberá ajustarse individualmente y poner especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada.

No hay datos sobre el mantenimiento de la anestesia mediante inyecciones repetidas de propofol en niños.

Como duración máxima de uso no debería excederse un tiempo de unos 60 minutos excepto cuando haya una indicación específica para un uso más largo, como por ej. en hipertermia maligna, donde los agentes volátiles deben evitarse.

No se recomienda la administración de propofol mediante un sistema de Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

**Sedación en adultos durante cuidados intensivos**

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol Fresenius 10 mg/ml sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con la tasas de administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso).

Propofol Fresenius 10 mg/ml no debe utilizarse para la sedación en cuidados intensivos de pacientes de 16 años o menores.

No se aconseja la administración de Propofol Fresenius 10 mg/ml mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

#### **Método de administración**

Vía intravenosa

Propofol Fresenius 10 mg/ml puede utilizarse en perfusión sin diluir o diluido únicamente con soluciones para perfusión i.v. de Glucosa al 5% o Cloruro sódico al 0,9%, en frascos de vidrio para perfusión.

Los envases deben agitarse antes de usarse.

Utilizar únicamente soluciones homogéneas y envases intactos.

Antes de su uso, deberá limpiarse el cuello de la ampolla o el tapón de caucho, usando un pulverizador de alcohol o un hisopo humedecido con alcohol. Después de su utilización, los envases deberán desecharse.

Propofol Fresenius 10 mg/ml es una emulsión que contiene lípidos sin conservantes antimicrobianos y puede permitir un rápido crecimiento de microorganismos.

La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringuilla estéril o un equipo de administración, inmediatamente después de abrir la ampolla o romper la cápsula del vial. La administración debe iniciarse sin retraso.

Durante el período de perfusión la asepsia debe mantenerse tanto para Propofol Fresenius 10 mg/ml como para el equipo infusor. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol Fresenius 10 mg/ml puede realizarse cerca del catéter usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Propofol Fresenius 10 mg/ml no puede mezclarse con otras soluciones para perfusión o inyección. Pero la solución de glucosa al 5% p/v, la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o cloruro sódico al 0,18% p/v y la solución de glucosa al 4% p/v pueden administrarse por la vía correspondiente agregada al lugar de la cánula.

Propofol Fresenius 10 mg/ml no puede ser administrado a través de un filtro microbiológico.

Propofol Fresenius 10 mg/ml y cualquier equipo de perfusión conteniendo Propofol Fresenius 10 mg/ml son de **un sólo uso** en un **único** paciente. Después de usar la solución restante de Propofol Fresenius 10 mg/ml deberá desecharse.

Perfusión de Propofol Fresenius 10 mg/ml sin diluir:

Cuando se perfunde Propofol Fresenius 10 mg/ml sin diluir, se recomienda usar siempre un contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

Al igual que con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol Fresenius 10 mg/ml a través de un sistema de perfusión no deberá sobrepasar las 12 horas. Pasadas 12 horas, la línea de perfusión y el frasco de Propofol Fresenius 10 mg/ml deben desecharse o sustituirse si es necesario.

Perfusión de Propofol Fresenius 10 mg/ml diluido:

Para la administración por perfusión de Propofol Fresenius 10 mg/ml diluido, deberán utilizarse buretas, contador de gotas o bombas de perfusión volumétricas para controlar la velocidad de perfusión y para evitar el riesgo de una perfusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de Propofol Fresenius 10 mg/ml diluido. El riesgo debe ser tenido en cuenta cuando se decida la máxima dilución en la bureta.

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol Fresenius 10 mg/ml con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Propofol Fresenius 10 mg/ml no debe mezclarse con otras soluciones de perfusión o inyección. Sin embargo, la co-administración de una solución de Glucosa 5% p/v, o una solución de Cloruro sódico 0,9% p/v o una solución de cloruro sódico 0,18% p/v y glucosa 4% p/v junto con

Propofol Fresenius 10 mg/ml se permite a través de un conector en Y cercano al lugar de inyección.

Para reducir el dolor en el punto de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Propofol Fresenius 10 mg/ml o Propofol Fresenius 10 mg/ml puede mezclarse, inmediatamente antes de usar, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Propofol Fresenius 10 mg/ml con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas después de la preparación.

Los relajantes musculares como atracurio y mivacurio solo deben administrarse después del lavado del mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol Fresenius 10 mg/ml.

#### **Duración de la administración**

La duración de la administración no debe exceder los 7 días.

### **4.3 Contraindicaciones**

Propofol Fresenius 10 mg/ml no debe utilizarse:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a propofol, a la soja, al cacahete o a cualquiera de los excipientes de la emulsión
- en pacientes alérgicos a la soja o al cacahuete.
- para sedación de niños y adolescentes de 16 años y menores (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**

En pacientes con dificultades cardíacas, respiratorias, renales o hepáticas o en pacientes ancianos, debilitados, hipovolémicos o epilépticos o pacientes con alteraciones de la consciencia Propofol Fresenius 10 mg/ml debe ser administrado con precaución y a una velocidad lenta (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Antes de la administración de Propofol Fresenius 10 mg/ml deben de ser compensadas las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Antes de la anestesia de un paciente epiléptico, deberá controlarse que el paciente haya recibido tratamiento antiepiléptico. Aunque algunos estudios han demostrado la eficacia en el tratamiento de estados epilépticos, la administración de propofol en pacientes epilépticos también puede aumentar el riesgo de crisis.

Propofol Fresenius 10 mg/ml no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada u otras enfermedades graves del miocardio, excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

El riesgo de vagotonía relativa puede incrementarse debido a que propofol carece de actividad vagolítica. Se ha asociado con episodios de bradicardia (ocasionalmente profunda) así como con asístolia. Debe considerarse la administración intravenosa de un agente anticolinérgico, antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, junto con Propofol Fresenius 10 mg/ml, especialmente en situaciones donde es probable que predomine el tono vagal o cuando Propofol Fresenius 10 mg/ml se use junto con otros agentes que probablemente puedan causar bradicardia.

El uso de Propofol Fresenius 10 mg/ml no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Como con otros agentes sedantes, cuando se utiliza propofol para la sedación durante los procedimientos operativos, pueden producirse movimientos involuntarios en los pacientes. Durante los procedimientos que requieran inmovilidad estos movimientos pueden ser peligrosos en el lugar de operación.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos y en otras condiciones donde las emulsiones de lípidos deben ser utilizadas con precaución. Si los pacientes reciben nutrición parenteral es necesario tener en cuenta la cantidad de perfusión lipídica que forma parte de la formulación de Propofol Fresenius 10 mg/ml: 1,0 ml de Propofol Fresenius 10 mg/ml contiene 0,1 g de grasa.

Los lípidos se deben monitorizar en el tratamiento de UCI cada 2 días.

A causa de las altas dosis necesarias en pacientes con un sobrepeso severo, deberá tenerse en cuenta el riesgo de efectos hemodinámicos sobre el sistema cardiovascular.

Deberá tenerse un especial cuidado en pacientes con presión intracraneal alta y una presión media arterial baja puesto que existe un riesgo de un descenso significativo de la presión de perfusión intracerebral.

Para reducir el dolor en el lugar de la inyección durante la inducción de la anestesia con Propofol Fresenius 10 mg/ml, puede inyectarse lidocaína antes de la emulsión de propofol. Las diluciones con solución de lidocaína no deben utilizarse en pacientes con porfiria aguda hereditaria. Propofol Fresenius 10 mg/ml no está recomendado para la anestesia general de niños menores de 1 mes de edad. No se ha demostrado la seguridad de propofol para la sedación (según antecedentes) de niños menores de 16 años.

Aunque no se ha establecido una relación causal, se han informado reacciones adversas graves en la sedación (antecedentes) de niños menores de 16 años (incluyendo casos de muerte) durante su uso no autorizado. En particular estas reacciones se relacionan con la aparición de acidosis metabólica, hiperlipidemia, rabdomiolisis, fallo renal y/o fallo cardíaco. Estas reacciones se observaron con mayor frecuencia en niños con infecciones de las vías respiratorias que recibían dosis mayores de las aconsejadas en adultos para sedación en UCI. De forma similar se han recibido muy raramente informes de aparición de acidosis metabólica, rabdomiolisis, hiperkalemia, arritmia y/o fallo cardíaco que progresa rápidamente (en algunos casos con resultado de muerte) en adultos tratados durante más de 48 horas con dosis mayores de 5 mg/kg/hr. Éstos excede la dosis máxima de 4 mg/kg/hr normalmente aconsejada para la sedación en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes afectados fueron principalmente (pero no únicamente) pacientes con lesiones cerebrales graves con presión intracraneal aumentada (ICP). En estos casos el fallo cardíaco normalmente no respondía al tratamiento inotrópico de soporte.

Se recuerda al prescriptor que, si es posible, no se exceda la dosis de 4 mg/kg/hr que, normalmente, es suficiente para la sedación de los pacientes ventilados mecánicamente en la UCI (duración del tratamiento mayor de 1 día). El prescriptor deberá estar atento a estas posibles reacciones adversas y disminuir la dosis o cambiar a un agente sedante alternativo a los primeros signos de aparición de los respectivos síntomas. Los pacientes con ICP alto deberán tratarse adecuadamente para soportar la presión cerebral de la perfusión durante estas modificaciones del tratamiento.

Se debe tener especial cuidado cuando se utiliza propofol para la anestesia de niños de hasta 3 años, aunque los datos disponibles hasta el momento no sugieren diferencias significativas en términos de seguridad en comparación con los niños mayores de 3 años.

En casos aislados se puede producir un periodo de pérdida de conciencia post-operatorio que puede ir acompañado de un aumento del tono muscular. La aparición de este período no depende de que el paciente esté consciente o no. A pesar de que la conciencia se recupera de forma espontánea, el paciente inconsciente debería permanecer bajo observación intensiva.

Debe confirmarse la recuperación total de la anestesia general antes de dar el alta.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 100 ml, esencialmente "sodio libre".

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Propofol Fresenius 10 mg/ml puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicamentos, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). Se han notificado interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo exhibir un efecto depresivo respiratorio y circulatorio, esto conduce a intensificar los efectos cuando se usa junto con Propofol Fresenius 10 mg/ml.

Cuando la anestesia general se realiza en conjunción con anestesia regional pueden requerirse dosis más bajas.

El uso concomitante de benzodiazepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de propofol pueden intensificarse y prolongarse, y puede producirse un aumento de la incidencia y mayor duración de la apnea.

Debe de tenerse en cuenta que el uso concomitante de propofol y premedicación, agentes inhalantes o agentes analgésicos, puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares. El uso concomitante con depresores del sistema nervioso central (ej. alcohol, anestésicos generales, analgésicos narcóticos), puede intensificar los efectos sedantes. Cuando Propofol Fresenius 10 mg/ml se combina con medicamentos depresores centrales administrados parenteralmente, puede ocurrir una severa depresión cardiovascular y respiratoria.

Después de la administración de fentanilo, puede incrementarse temporalmente el nivel de Propofol en sangre con un aumento del nivel de apnea.

Puede ocurrir bradicardia y parada cardíaca después del tratamiento con suxametonio o neostigmina. Se ha descrito leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas tales como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del propofol durante el embarazo. Por tanto, no debería utilizarse propofol en mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario. Propofol atraviesa la placenta y puede estar asociado con depresión neonatal (ver también 5.3 Datos de seguridad preclínica). Se deberían evitar dosis elevadas (más de 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal para la inducción ó 6 mg de propofol/kg de peso corporal/h para el mantenimiento de la anestesia).

Los estudios realizados en mujeres lactantes han mostrado que el propofol se excreta en pequeñas cantidades en la leche. Por tanto, las madres deberían interrumpir la lactancia y desechar la leche materna durante 24 horas después de la administración de propofol.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducción y uso de maquinaria

Después de la administración de Propofol Fresenius 10 mg/ml, los pacientes deben mantenerse en observación durante un periodo adecuado de tiempo. Deberá advertirse a los pacientes para que no conduzcan, manejen maquinaria o trabajen en situaciones potencialmente peligrosas. No se debe permitir al paciente que se vaya a su domicilio sin compañía y se le debe instruir para que evite el consumo de alcohol.

#### 4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos de propofol observados frecuentemente son hipotensión y depresión respiratoria. Estos efectos dependen de la dosis de propofol administrada pero también del tipo de premedicación y de otra medicación concomitante.

En esta sección, las reacciones adversas se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes	(>1/10)
Frecuentes	(>1/100, <1/10)
Poco frecuentes	(>1/1000, <1/100)
Raras	(>1/10 000, <1/1000)
Muy raras	(<1/10 000); frecuencia no conocida

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

##### Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: Signos clínicos de anafilaxia, que puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión.

Muy raros: Reacciones alérgicas causadas por el aceite de soja refinado.

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hipertrigliceridemia

Trastornos psiquiátricos:

Raros: Euforia, fantasías sexuales y desinhibición sexual durante el periodo de recuperación.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Durante la inducción de la anestesia pueden aparecer movimientos espontáneos y mioclonía, mínima excitación.

Raros: Dolor de cabeza, vértigo, temblores y sensaciones de frío durante el periodo de recuperación.

Movimientos epileptiformes con convulsiones y opistotonos.

Muy raros: Ataques epileptiformes retrasados, el periodo de retraso puede ir de algunas horas hasta varios días.

Riesgo de convulsiones en pacientes epilépticos después de la administración de propofol.

Casos de inconsciencia postoperatoria (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso).

Trastornos cardíacos / Trastornos vasculares:

Frecuentes: Durante inducción de la anestesia, hipotensión, bradicardia, taquicardia, rubor.

Poco frecuentes: hipotensión marcada. Esto puede requerir una disminución de la velocidad de administración de Propofol Fresenius 10 mg/ml y/o de la terapia de reposición de fluido, si son necesarios productos medicinales vasoconstrictores. Debería tenerse en cuenta la posibilidad de una disminución grave de la presión sanguínea en pacientes con daños de la perfusión cerebral o coronaria o aquellos que presenten hipovolemia.

Bradicardia durante anestesia general con gravedad progresiva (asistolia). La administración intravenosa de un producto medicinal anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia debe tenerse en consideración (ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Raros: Arritmia durante el periodo de recuperación. Trombosis y flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Durante inducción de la anestesia hiperventilación, apnea transitoria, tos, hipo.

Poco frecuentes: Tos durante el mantenimiento de la anestesia.

Raros: Tos durante el periodo de recuperación.

Muy raros: Edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Náuseas o vómitos durante el periodo de recuperación.

Muy raros: Se ha descrito pancreatitis después de la administración de propofol. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Muy raros: Reacciones graves del tejido después de una aplicación paravenosa accidental.

Trastornos renales y urinarios:

Raros: Casos de decoloración de la orina después de una administración prolongada de propofol.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Muy frecuentes: Dolor local durante la inyección inicial. Profilaxis o tratamiento ver a continuación. El dolor local que se puede producir durante la inyección inicial de Propofol Fresenius 10 mg/ml se puede minimizar mediante la co-administración de lidocaína (ver sección 4.2 Método de administración, sección "Perfusión de Propofol Fresenius 10 mg/ml) y por inyección o perfusión en grandes venas del antebrazo y fosa antecubital. Si se coadministra lidocaína, se pueden producir los siguientes efectos adversos raramente ( $>1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): mareo, vómitos, somnolencia, convulsiones, bradicardia, arritmia cardíaca y shock.

Raros: Casos de fiebre post-operativa.

Muy raros: Se han producido informes de casos aislados de efectos adversos graves presentados como un complejo de síntomas incluyendo: rabdomiólisis, acidosis metabólica, hipercalemia, e insuficiencia cardíaca, algunas veces con resultado fatal. La mayoría de estos efectos se han observado en pacientes de cuidados intensivos con dosis excediendo 4 mg/kg

de peso corporal/h. Para más detalles, ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

#### **4.9 Sobredosis**

La sobredosis puede causar depresión cardiovascular y respiratoria. La depresión respiratoria debe ser tratada mediante ventilación artificial. La depresión cardiovascular puede requerir colocar al paciente en posición horizontal y la administración de sustitutos del volumen plasmático y agentes vasopresores.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo fármaco-terapéutico: Otros anestésicos generales

Código-ATC: NO1AX10

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un agente anestésico general de corta duración con un rápido inicio de la acción, aproximadamente 30-40 segundos. La duración de la anestesia, dependiendo del metabolismo y de la eliminación, es de 4 a 6 minutos. En condiciones de mantenimiento general, no se ha observado acumulación significativa, tanto con inyecciones como con infusiones repetidas.

La bradicardia e hipotensión informadas durante la inducción de anestesia pueden ser causadas por un efecto cerebral vagotónico o inhibición de la actividad simpática. Sin embargo, la hemodinámica generalmente vuelve a la normalidad durante el mantenimiento de la anestesia. Con el programa de administración recomendado, no se ha observado una acumulación de propofol clínicamente importante después de la inyección de bolus repetida o después de la perfusión. Los pacientes recuperan rápidamente la conciencia.

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El propofol se une en un 98% a las proteínas plasmáticas. La farmacocinética después de la administración intravenosa de Propofol se describe por un modelo tricompartmental: una fase rápida de distribución ( $t_{1/2} = 1,8$  a  $4,1$  minutos), una fase rápida de  $\beta$ -eliminación ( $t_{1/2} = 34$  a  $64$  minutos) y una fase más lenta de  $\gamma$ -eliminación ( $t_{1/2} = 184$  a  $382$  minutos). En la fase de  $\gamma$ -eliminación, el descenso en los niveles sanguíneos es lento debido a la baja distribución desde un compartimento profundo. El volumen inicial de distribución (V) es alrededor de 22 a 76 l, el volumen total de distribución ( $V_{d\beta}$ ) es 387 a 1.587 l. El propofol se elimina rápidamente del organismo (aclaramiento total ap. 2 litros/minuto).

La eliminación tiene lugar mediante un proceso metabólico, mayoritariamente en el hígado, formando un glucurónido conjugado inactivo de propofol (40%) y el correspondiente quinol y conjugado 4-sulfato, excretándose por la orina (aproximadamente 88%). Menos del 0,3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

#### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos no revelan peligros especiales para los seres humanos, en base a estudios convencionales de toxicidad por dosis repetidas o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. Los estudios de toxicidad reproductiva han mostrado efectos relacionados con las propiedades farmacodinámicas del propofol solo a dosis elevadas. No se han observado efectos teratogénicos. En los estudios de tolerancia local, la inyección intramuscular provocaba una lesión de los tejidos circundantes al lugar de inyección.

### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1 Relación de excipientes**

Aceite de soja

Fosfátidos de huevo purificados

Glicerol

Ácido oléico

Hidróxido sódico  
Agua para inyección

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Caducidad**

La caducidad del producto en su envase original es de 3 años.

Los sistemas de administración con Propofol Fresenius 10 mg/ml no diluido deben reemplazarse después de 12 horas de abierto la ampolla o el frasco. Las diluciones con solución para perfusión intravenosa de Dextrosa al 5%, o solución para perfusión intravenosa de Cloruro sódico al 0,9% deberán prepararse usando una técnica aséptica inmediatamente antes de la administración. La administración debe finalizar dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Una vez abierto, el producto debe utilizarse inmediatamente.

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

No almacenar por encima de 25° C. No congelar.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio incoloro (20 ml), vidrio tipo I según Ph. Eur.

Viales de vidrio incoloro (50 ml y 100 ml), vidrio tipo II según Ph. Eur.

Tapones de caucho de bromobutilo, tipo I según Ph. Eur.

Envase conteniendo 5 ampollas de vidrio con 20 ml de emulsión.

Envase conteniendo 1 frasco de vidrio con 50 ó 100 ml de emulsión.

Envase conteniendo 10 frascos de vidrio con 50 ó 100 ml de emulsión.

Envase conteniendo 15 frascos de vidrio con 50 ó 100 ml de emulsión.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Propofol Fresenius 10 mg/ml no debe mezclarse antes de la administración con otras soluciones de inyección o perfusión que solución de glucosa al 5% p/v o solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de inyección de lidocaína al 1% (ver también sección 4.2 Posología y método de administración). La concentración final de propofol no debe estar por debajo de 2 mg/ml.

Para un sólo uso. Cualquier emulsión sobrante debe desecharse.

Los envases deben agitarse antes de usar.

Si se observan dos capas después de agitar la emulsión deberá desecharse

Usar solamente preparaciones homogéneas y envases intactos.

Antes de su uso, deberá limpiarse el cuello de la ampolla o el tapón de caucho, usando un pulverizador de alcohol o un algodón humedecido con alcohol. Después de usar, los envases deberán desecharse.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

61346 Bad Homburg v.d.H.

Alemania

## **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62.134

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

21 mayo 1998 / 7 julio 2007

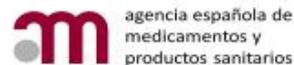
**10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

Abril 2012

## ANEXO Ib: Ficha técnica Sevoflurano

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SEVORANE 100% líquido para inhalación del vapor



### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento contiene Sevoflurano 100%.

Contiene como mínimo 300 ppm de agua como protección frente al ácido de Lewis ambiental.

No contiene otros aditivos ni conservantes.



### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Líquido para inhalación del vapor.

Líquido volátil no inflamable.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

SEVORANE está indicado, para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en cirugía de pacientes adultos y niños hospitalizados o ambulatorios.

#### 4.2. Posología y forma de administración

SEVORANE se debe administrar mediante un vaporizador especialmente calibrado para usar con este producto, de forma que la concentración liberada se pueda controlar exactamente.

Los valores de la concentración alveolar mínima (CAM) de Sevoflurano descienden con la edad y con la incorporación de óxido nitroso. La siguiente tabla indica los valores medios de CAM para los diferentes grupos de edades.

Edad del paciente (años)	Sevoflurano en oxígeno (%)	Sevoflurano en 65%N <sub>2</sub> O/35%O <sub>2</sub> (%)
0 - 1 mes*	3,3	
1 - < 6 meses	3,0	
6 meses- < 3 años	2,8	2,0@
3 - 12	2,5	
25	2,5	1,4
35	2,2	1,2
40	2,05	1,1
50	1,8	0,98
60	1,6	0,87
80	1,4	0,70

\* No se han determinado los valores de CAM en niños prematuros.

@ En los pacientes de 1 a < 3 años se utilizó 60% N<sub>2</sub>O/40% O<sub>2</sub>

**Inducción de la anestesia**

La dosis debe ser individualizada para conseguir el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. También puede administrarse un barbitúrico de acción corta u otros fármacos de inducción por vía intravenosa, seguidos por la inhalación de SEVORANE, lo cual reduciría la concentración necesaria de SEVORANE para alcanzar el efecto deseado. Se puede realizar la inducción con SEVORANE en oxígeno o en combinación con una mezcla de oxígeno-óxido nitroso.

Normalmente con concentraciones inspiradas de hasta el 8% se produce anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos, tanto en adultos como en niños.

**Mantenimiento de la anestesia**

Los niveles de anestesia quirúrgica se pueden mantener con concentraciones del 0,5-3% de SEVORANE con o sin el uso concomitante de óxido nitroso.

**Pacientes de edad avanzada:** Como ocurre con otros anestésicos inhalatorios las concentraciones necesarias para mantener la anestesia quirúrgica son menores.

**Despertar**

El tiempo de despertar, después de la anestesia con SEVORANE, es generalmente más corto que con otros anestésicos inhalatorios, por lo que los pacientes pueden necesitar antes tratamiento para el dolor postoperatorio.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

SEVORANE no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto.

SEVORANE está contraindicado también en pacientes con susceptibilidad genética, conocida o sospechada, de hipertermia maligna.

SEVORANE no debe ser utilizado en pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos odontológicos extrahospitalarios.

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

SEVORANE debe ser administrado sólo por personas entrenadas en la administración de anestésicos generales, que tienen que tener a su disposición unas instalaciones para el mantenimiento de la vía aérea del paciente, ventilación artificial, oxígeno adicional y reanimación circulatoria.

Debe conocerse exactamente la concentración de Sevoflurano que está siendo liberada desde el vaporizador. Como los anestésicos volátiles difieren en sus propiedades físicas, sólo pueden utilizarse vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano. La administración de la anestesia general debe ser individualizada basándose en la respuesta del paciente. Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de Sevoflurano produce una disminución de la presión sanguínea y depresión respiratoria dosis dependiente. Un descenso excesivo en la presión sanguínea puede estar relacionado con la profundidad de la anestesia, pudiéndose corregir disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano.

Como norma general, se debe evaluar cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de que los pacientes abandonen la sala de recuperación.

En pacientes de riesgo por una elevación de la presión intracraneal se debe administrar SEVORANE con precaución, juntamente con técnicas de reducción de la presión intracraneal como hiperventilación.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, asociados en ocasiones con torsade de pointes (siendo en casos excepcionales, mortales). Debe tenerse precaución cuando se administre Sevoflurano a pacientes sensibles (por ejemplo, pacientes con síndrome de intervalo

QT prolongado congénito, o un tratamiento con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT).

Debe tenerse precaución en la administración de anestesia general, incluido cuando se utilice Sevoflurano, a pacientes con trastornos mitocondriales.

### ***Hipertermia maligna***

En individuos sensibles, los anestésicos inhalatorios potentes entre los que se incluye SEVORANE pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, produciendo una demanda muy alta de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna.

El síndrome clínico se caracteriza por hipercapnia, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos signos no específicos como hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia pueden aparecer durante una anestesia ligera. El tratamiento incluye supresión del agente desencadenante (ej: Sevoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico y aplicación del tratamiento de soporte. Posteriormente, puede aparecer un fallo renal por lo que debe controlarse y mantenerse el flujo urinario siempre que sea posible.

El empleo de los anestésicos inhalatorios se ha asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico que han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el postoperatorio. Los más vulnerables parecen ser los pacientes con enfermedad neuromuscular latente y también sintomática, particularmente la distrofia muscular de Duchenne. El uso concomitante de succinilcolina ha estado asociado con la mayoría, pero no todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentaron aumentos significativos en los niveles de creatina quinasa sérica y, en algunos casos, mioglobinuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes presentó signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda una intervención rápida y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

### ***Función renal y hepática***

La seguridad de la administración de SEVORANE a pacientes con deterioro de la función renal no se ha establecido completamente por lo que debe administrarse con precaución a este grupo de pacientes.

Tanto con SEVORANE como con los fármacos comparativos utilizados en los ensayos clínicos, se describieron algunos casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de la función hepática.

**Fluoruros inorgánicos:** Se ha demostrado que con este tipo de anestésicos, entre los que se incluye SEVORANE, se puede producir durante y después de la anestesia un aumento transitorio de los niveles de fluoruros inorgánicos, potencialmente nefrotóxicos. La concentración máxima de fluoruro inorgánico se alcanzó aproximadamente 2 horas después de la terminación de la anestesia con SEVORANE, volviendo a los valores previos a la operación en 48 horas. Esta concentración aumenta con la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano y la composición de la mezcla del gas anestésico. No obstante, por el momento, en los ensayos clínicos, el aumento de las concentraciones de fluoruro inorgánico no se relacionó con un deterioro de la función renal.

**Hidrocarburos halogenados:** En pacientes con repetidas exposiciones a hidrocarburos halogenados, entre los que se incluye el Sevoflurano, en un intervalo relativamente corto puede aumentar su riesgo de sufrir daño hepático.

**Compuestos formados con los absorbentes de CO<sub>2</sub> (cal sodada y cal baritada):** Se debe tener precaución con los compuestos formados durante la administración de SEVORANE cuando se utilizan absorbentes de CO<sub>2</sub> como cal sodada (Soda lime) y cal baritada (Baralyme),

ya que se ha demostrado en ratas que estos compuestos son nefrotóxicos (ver apartado de incompatibilidades farmacéuticas). Las concentraciones del compuesto A (alqueno cuyos metabolitos se asocian con la aparición de necrosis tubular) son mayores con la utilización de cal baritada, por lo que **SE ADVIERTE QUE NO SE DEBE USAR SEVORANE CON CIRCUITOS DE CAL BARITADA COMO ABSORBENTE DE CO<sub>2</sub>**.

#### **Sustitución de absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados:**

Se han referido casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso de Sevoflurano junto con el uso de absorbentes de CO<sub>2</sub> desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido potásico (por ej. Baralyme). Un aumento inusualmente retrasado o un descenso inesperado de la concentración inspirada de Sevoflurano comparado con el ajuste del vaporizador puede estar asociado con calentamiento excesivo del contenedor del absorbente de CO<sub>2</sub>.

Puede aparecer una reacción exotérmica que aumenta la degradación de Sevoflurano y la producción de los productos de degradación cuando el absorbente de CO<sub>2</sub> se deseca por el paso de gas seco a través de los contenedores del absorbente de CO<sub>2</sub> durante un largo periodo. En el circuito respiratorio de una máquina experimental de anestesia que utilizaba absorbentes de CO<sub>2</sub> desecado y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) durante periodos de tiempo prolongados (> 2 horas) se observaron productos de degradación de Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono, y compuestos A, B, C y D). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de anestesia (usando absorbentes que contienen hidróxido sódico) fueron consistentes con los niveles conocidos como causantes de irritación respiratoria leve. Se desconoce la relevancia clínica de los productos de degradación observados en este modelo experimental extremo.

Cuando un anestesista sospecha que el absorbente de CO<sub>2</sub> puede estar desecado, se debe reemplazar antes de la administración de Sevoflurano. El indicador de color de muchos de los absorbentes de CO<sub>2</sub> no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio de color significativo no se debe tomar como un seguro de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO<sub>2</sub> se deben reemplazar rutinariamente independientemente del color del indicador del absorbente de CO<sub>2</sub>.

#### ***Uso en pacientes de edad avanzada***

La concentración alveolar mínima (CAM) desciende con la edad. La concentración media de SEVORANE para alcanzar la CAM en un paciente de 80 años es aproximadamente el 50% de la requerida para uno de 20 años.

#### ***Uso en población pediátrica***

En niños anestesiados con SEVORANE se produjo una agitación mayor durante la postanestesia que con otros agentes anestésicos.

Se han notificado casos aislados de arritmia ventricular en pacientes pediátricos con la enfermedad de Pompe.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Sevoflurano es similar a isoflurano en la sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico producido por la administración exógena de adrenalina.

Se ha demostrado que Sevoflurano es seguro y eficaz cuando se administra con la mayoría de los fármacos mas frecuentemente utilizados en intervenciones quirúrgicas como medicamentos que actúan en el sistema nervioso central y periférico, relajantes del músculo esquelético,

antibióticos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y análogos sintéticos, hemoderivados y fármacos cardiovasculares incluyendo epinefrina.

#### Barbitúricos

La administración de SEVORANE es compatible con la de los barbitúricos utilizados habitualmente en las intervenciones quirúrgicas.

#### Benzodiazepinas y opiáceos

Se espera que la administración de benzodiazepinas y opiáceos disminuya la concentración alveolar mínima (CAM) de Sevoflurano, al igual que ocurre cuando se administran con otros anestésicos inhalatorios. La administración de Sevoflurano es compatible con la de los benzodiazepinas y opiáceos utilizados habitualmente en las intervenciones quirúrgicas.

Cuando se combina SEVORANE con opioides como alfentanilo y sufentanilo, puede conducir a un fallo sinérgico del ritmo cardíaco, de la tensión sanguínea y de la frecuencia respiratoria.

#### Óxido nítrico

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la CAM de Sevoflurano disminuye cuando se administra en combinación con óxido nítrico. La CAM equivalente se reduce el 50% en adultos y el 25% en niños, aproximadamente.

#### Bloqueantes neuromusculares

Como ocurre con otros anestésicos inhalatorios, Sevoflurano afecta a la intensidad y duración del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se administra para suplementar la anestesia con alfentanilo- $N_2O$ , Sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. El ajuste de dosis para estos relajantes musculares cuando se administran con Sevoflurano es similar a los requeridos con isoflurano. No se ha estudiado el efecto de Sevoflurano administrado con succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los bloqueantes neuromusculares durante la inducción de la anestesia puede producir un retraso en las condiciones óptimas para la intubación endotraqueal o una relajación muscular inadecuada, debido a que la potenciación de los bloqueantes neuromusculares se observa a los pocos minutos de comenzar la administración de SEVORANE.

Entre los fármacos despolarizantes se han estudiado las interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de protocolos específicos: (1) no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes para intubación endotraqueal y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que haya que reducir la dosis de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes cuando se compara con la anestesia por opiáceos/  $N_2O$ . La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe hacerse teniendo en cuenta la respuesta a la estimulación nerviosa.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 1 CAM, en los que no se ha observado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño en los fetos debido a Sevoflurano.

#### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse Sevoflurano durante el embarazo si no es claramente necesario.

Se ha demostrado la seguridad de SEVORANE para la anestesia durante la operación de cesárea. En un ensayo multicéntrico en pacientes en los que se practicó cesárea en comparación con isoflurano, no se encontraron diferencias estadísticas en la inducción, mantenimiento, recuperación, ni en el porcentaje global de éxito. Los efectos adversos tanto maternos como fetales tampoco mostraron diferencias significativas.

#### Lactancia

Se desconoce si SEVORANE o sus metabolitos se excretan por la leche materna. Debido a la ausencia de experiencia documentada, debe aconsejarse a las mujeres que interrumpan la lactancia durante las 48 horas siguientes a la administración de Sevoflurano y que desechen la leche producida durante ese periodo.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Sevoflurano puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas hasta que desaparezcan los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Como con todos los anestésicos inhalados potentes, SEVORANE puede producir depresión cardio-respiratoria dependiente de la dosis. La mayoría de las reacciones adversas tienen un grado de severidad de medio a moderado y son transitorias.

Se han observado náuseas y vómitos en el período postoperatorio, secuelas comunes de la cirugía y la anestesia general, que pueden ser debidas a la anestesia por inhalación, a otros agentes administrados durante o después de la operación, y a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico.

Las reacciones adversas más notificadas son las siguientes:

- En pacientes adultos: hipotensión, náuseas y vómitos;
- En pacientes de edad avanzada: bradicardia, hipotensión y náuseas; y
- En pacientes pediátricos: agitación, tos, vómitos y náuseas.

En la Tabla siguiente se muestran todas las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Sevoflurano en los ensayos clínicos ordenadas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Se han utilizado los siguientes grupos de frecuencias: Efectos adversos muy frecuentes (en más de 1 de cada 10 personas); Efectos adversos frecuentes (entre 1 y 10 de cada 100 personas); Efectos adversos poco frecuentes (entre 1 y 10 de cada 1.000 personas); Efectos adversos raros (entre 1 y 10 de cada 10.000 personas); Efectos adversos muy raros (en menos de 1 de cada 10.000 personas), incluso acontecimientos aislados. El tipo, la gravedad, y la frecuencia de las reacciones adversas en pacientes a los que se les administró Sevoflurano son comparables con las reacciones adversas en pacientes con el tratamiento de referencia.

Resumen de las reacciones adversas más frecuentes derivadas de los ensayos clínicos realizados con SEVORANE		
Clasificación órgano / sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia Mareo
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Bradicardia
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Molestias respiratorias Laringoespasmos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Vómitos
	Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Resfriado Pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Glucosa en sangre anormal Test de función del hígado anormal* Recuento de células blancas en sangre anormal Aumento de fósforo en sangre**

\* Se han notificado casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de función hepática tanto con SEVORANE como con los tratamientos de referencia.

\*\* Pueden aparecer aumentos transitorios de los niveles de fluoruro inorgánico en el suero durante y después de la anestesia con SEVORANE. Las concentraciones de compuestos inorgánicos de flúor alcanzan su pico en las dos horas siguientes a la administración de la anestesia con SEVORANE y vuelven a los niveles pre-operatorios dentro de las 48 horas siguientes. En los ensayos clínicos, las concentraciones elevadas de flúor no se asociaron con el deterioro de la función renal.

### Experiencia post-comercialización

Las reacciones adversas se han notificado espontáneamente durante la experiencia post-comercialización de SEVORANE. Estas reacciones adversas han sido notificadas espontáneamente en una población con un grado de exposición desconocido al SEVORANE. Por lo tanto, no es posible estimar la verdadera incidencia de las reacciones adversas o establecer una relación causal con la exposición al SEVORANE.

Resumen de las reacciones adversas post-comercialización	
Clasificación órgano / sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica* Reacción anafilactoide Hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones Distonía
Trastornos cardíacos	Intervalo QT alargado# Torsade de pointes# Parada cardíaca**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo Disnea* Sibilancias*
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis Fallo hepático Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Sarpullido* Urticaria Dermatitis de contacto* Hinchazón de la cara*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hipertermia maligna Molestias en el tórax*
* Puede estar asociado con reacciones de hipersensibilidad, particularmente en asociación con la exposición de larga duración a los anestésicos inhalados.	
** Ha habido casos de parada cardíaca durante el uso de Sevoflurano.	
# Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, asociados en ocasiones con torsade de pointes (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	

## **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

En caso de sobredosificación, interrumpir la administración, establecer una vía aérea, iniciar la ventilación controlada o asistida con oxígeno puro y mantener una función cardiovascular adecuada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: ANESTÉSICOS GENERALES: hidrocarburos halogenados

Código ATC N01A B08

En distintas especies animales, incluido el hombre, Sevoflurano ha demostrado ser un agente de acción rápida y no irritante. Se ha asociado con una suave y rápida pérdida de conocimiento durante la inducción a la anestesia por inhalación y una rápida recuperación cuando se interrumpe la administración.

La inducción va acompañada de mínima excitación o signos de irritación de las vías respiratorias superiores y no se observó evidencia de secreciones traqueobronquiales, ni estimulación del sistema nervioso central.

En estudios con niños en los que se ha realizado inducción por inhalación, se ha comprobado que la incidencia de tos fue estadísticamente menor con Sevoflurano que con halotano.

Como con otros agentes inhalatorios, Sevoflurano produce una depresión de la función respiratoria y de la presión arterial con un comportamiento dependiente de la dosis.

En estudios clínicos se observó que la incidencia de isquemia miocárdica e infarto de miocardio en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica fue comparable entre el grupo de Sevoflurano e isoflurano.

Tanto en estudios clínicos como en estudios con animales se observó que los cambios en parámetros neurohemodinámicos (presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral y su velocidad, tasa de oxígeno metabólico cerebral y presión de perfusión cerebral) fueron comparables en el grupo de Sevoflurano y de isoflurano. Sevoflurano ejerce un efecto mínimo en la presión intracraneal y previene la respuesta al CO<sub>2</sub>.

Sevoflurano no afecta la función renal, incluso cuando hay una exposición prolongada al anestésico de hasta unas 9 horas.

Concentración Alveolar Mínima (CAM)

La concentración alveolar mínima es la concentración a la que el 50% de la población investigada no se mueve en respuesta a un estímulo de incisión en la piel. Para ver cual es esta concentración en los distintos grupos de edades consultar "Posología".

La CAM para Sevoflurano en oxígeno es del 2,05% para un adulto de 40 años. Como con otros agentes halogenados, la CAM disminuye con la edad y con la incorporación de óxido nitroso.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Solubilidad

La baja solubilidad de Sevoflurano en sangre sugiere que las concentraciones alveolares deberían aumentar rápidamente después de la inducción y descender rápidamente después de

suprimir la inhalación del fármaco. Esto se confirmó en un estudio clínico donde se midieron las concentraciones inspiradas y las concentraciones teleespiratorias de los anestésicos halogenados (FI y FA). El valor de FA/FI (inducción) a los 30 minutos fue 0,85 para Sevoflurano y 0,73 para isoflurano. En todos los momentos la inducción fue más rápida para Sevoflurano que para isoflurano. El valor de FA/FAO (lavado) a los 5 minutos fue 0,15 para Sevoflurano y 0,22 para isoflurano.

#### Distribución

Los efectos de Sevoflurano sobre el desplazamiento de fármacos de su unión a proteínas, no se han estudiado. *In vitro*, se ha visto que otros anestésicos fluorados desplazan de su unión a proteínas a otros medicamentos. Los efectos clínicos de esto son desconocidos. Los estudios clínicos no han demostrado efectos desfavorables cuando se administra Sevoflurano en pacientes tratados con medicamentos que se unen altamente y tienen un volumen de distribución pequeño (como fenitoína).

#### Metabolismo

La rápida eliminación pulmonar de Sevoflurano, minimiza la cantidad de anestésico susceptible de ser metabolizada. En humanos <5% del Sevoflurano absorbido se metaboliza en el hígado por el citocromo P450, a hexafluoroisopropanol (HFIP) con eliminación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o a fragmentos de un carbono). HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se excreta por la orina. No se han identificado otros mecanismos de metabolización del Sevoflurano. Es el único anestésico volátil fluorado que no se metaboliza a ácido trifluoroacético.

#### Ión fluoruro

Las concentraciones de ión fluoruro dependen de la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano administrado y la composición de la mezcla de gas anestésico.

Los barbitúricos no inducen en el metabolismo de Sevoflurano.

Aproximadamente el 7% de los adultos en los que se han evaluado las concentraciones de fluoruro inorgánico durante el desarrollo clínico, mostraron concentraciones mayores que 50 mcM; en ninguno de estos individuos se ha observado un efecto clínico significativo en la función renal.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los resultados de los estudios en perros indican que Sevoflurano no produce robo coronario, ni aumenta la isquemia miocárdica preexistente.

En estudios realizados en animales no se han observado modificaciones de la función hepática y renal.

Sevoflurano disminuye el índice metabólico cerebral del oxígeno, (CMRO<sub>2</sub>) de la misma forma que isoflurano. Aproximadamente se observa una reducción del 50% de CMRO<sub>2</sub> a concentraciones que se aproximan a 2,0 CAM. Estudios en animales han demostrado que Sevoflurano no tiene un efecto significativo en el flujo sanguíneo cerebral.

Sevoflurano suprime significativamente la actividad electroencefalográfica (EEG) de forma comparable a dosis equipotentes de isoflurano en animales. No hay evidencia de que Sevoflurano esté asociado con la actividad epileptiforme durante la normocapnia o hipocapnia. A diferencia con enflurano, los intentos para provocar actividad en el EEG similar a las convulsiones durante la hipocapnia con estímulos auditivos rítmicos han sido negativos.

#### Compuesto A

Estudios en animales han demostrado que no se produce toxicidad grave o irreversible después de una exposición a diversas concentraciones de Compuesto A.

Se ha visto que las concentraciones de Compuesto A aumentan con mayores temperaturas del absorbente, mayores concentraciones de Sevoflurano y con velocidades de flujo de gas fresco menores. Se ha indicado que la concentración de Compuesto A aumenta significativamente con deshidratación progresiva de Baralyme. En clínica, la mayor concentración de Compuesto A en un circuito de anestesia con lima carbónica como absorbente de  $\text{CO}_2$ , fue de 15 ppm en niños y 32 ppm en adultos. Sin embargo, se han observado concentraciones de 61 ppm en pacientes unidos a sistemas con Baralyme como absorbente de  $\text{CO}_2$ . No se conoce el nivel de Compuesto A al que se observa toxicidad en humanos. A pesar de que la exposición a Sevoflurano en sistemas de flujo bajo es limitada, no hay evidencia de fallo renal atribuible al Compuesto A.

#### Compuesto B

En clínica, la concentración de Compuesto B que se detectó en un circuito de anestesia no supera 1,5 ppm. La exposición por inhalación a concentraciones de Compuesto B de hasta 2400 ppm (0,24%) durante 3 horas, no produjo efectos adversos en parámetros renales o histológicos, en ratas.

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis. En el test Ames no se han observado efectos mutagénicos ni en cultivos de células mamarias, aberraciones cromosómicas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ninguno.

### **6.2. Incompatibilidades**

Sevoflurano es estable cuando se almacena en condiciones normales de luz y temperatura. No se produce una degradación apreciable en presencia de ácidos fuertes o calor. Sevoflurano no es corrosivo al acero inoxidable, bronce, aluminio, bronce niquelado, bronce cromado o aleación de cobre berilio.

La degradación química puede aparecer tras la exposición de anestésicos inhalados al absorbente de  $\text{CO}_2$  dentro de la máquina de anestesia. Cuando es usado directamente con absorbentes frescos, la degradación de Sevoflurano es mínima y los productos de degradación son indetectables o no tóxicos. La degradación de Sevoflurano y la consiguiente formación de productos de degradación se incrementa al aumentar la temperatura del absorbente, con absorbente de  $\text{CO}_2$  desecado (especialmente si contiene hidróxido potásico, por ej. Baralyme), al aumentar la concentración de Sevoflurano y al disminuir el flujo de gas fresco. Sevoflurano puede sufrir degradación alcalina por dos caminos. El primero produce la pérdida de fluoruro de hidrógeno con la formación de éter pentafluoroisopropanil fluorometil (PIFE o más comúnmente conocido como compuesto A). El segundo camino de degradación de Sevoflurano ocurre sólo en presencia de absorbentes de  $\text{CO}_2$  desecados y conduce a la disociación de Sevoflurano en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. HFIP es inactivo, no genotóxico, rápidamente glucuronidado, sufre aclaramiento renal y tiene una toxicidad comparable a Sevoflurano. El formaldehído está presente durante los procesos metabólicos normales. Tras la exposición a un absorbente altamente desecado, el formaldehído puede degradarse posteriormente en metanol y formato. El formato puede contribuir a la formación de monóxido de carbono en presencia de alta temperatura. El metanol puede reaccionar con el compuesto A para formar el producto con adición metoxi o compuesto B. El compuesto B puede sufrir una nueva eliminación de HF para formar los compuestos C, D y E. Con absorbentes altamente desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido potásico (por ej. Baralyme) puede

darse la formación de formaldehído, metanol, monóxido de carbono, compuesto A y quizás algunos de sus productos de degradación, los compuestos B, C y D.

Las concentraciones del Compuesto A aumentan cuando se produce un aumento de la temperatura del absorbente, cuando aumentan las concentraciones de Sevoflurano y cuando se produce un descenso del flujo del gas. Cuando se usa cal baritada se producen concentraciones más altas del Compuesto A que cuando se usa cal sodada, por lo que **no se debe utilizar circuitos de cal baritada como absorbente de CO2 con Sevoflurano.**

No son necesarios ajustes en la dosis, ni cambios en la práctica clínica cuando los circuitos se reutilizan ya que se ha demostrado en los ensayos clínicos que la cantidad del compuesto A no es clínicamente significativa y no se le atribuyen efectos adversos.

La exposición a Sevoflurano en sistemas de flujo bajo es limitada, aunque no existe evidencia de la producción de insuficiencia renal debida al Compuesto A.

### **6.3. Período de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

SEVORANE debe conservarse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envases ámbar de naftalato de polietileno de 250 ml.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. NOMBRE Y SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AbbVie Spain S.L.U.

Avda. de Burgos, 91

28050 MADRID

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.451

## **9. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Abril 2007.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2011



## Anexo II: Aprobación del CEICA



### Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI15/0262  
28 de octubre de 2015

Dña. María González Hinos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 28/10/2015, Acta Nº 17/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Insomnio, somnolencia y fatiga inducida por anestésicos.**

**Investigador Principal: Tomás Alberto Sanjuán Villareal. HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: octubre/2015**

**Versión hoja de información a los pacientes y consentimiento informado: octubre/2015**

**Se admite también la utilización de datos recogidos con anterioridad a este dictamen, según consta en el protocolo.**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 28 de octubre de 2015

Fdo:



Dña. María González Hinos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



## Anexo III: Autorización de la Comisión de Investigación del sector II



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"MIGUEL SERVET"  
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

D. José Manuel LARROSA POVES, Presidente de la Comisión de Investigación e Innovación del Sector Zaragoza 2.

### INFORMA

Que la Comisión de Investigación de este Sector, una vez evaluado el proyecto de investigación "INSOMNIO, SOMNOLENCIA DIURNA Y FATIGA INDUCIDA POR FÁRMACOS ANESTÉSICOS" presentado por D. **Tomás Alberto Sanjuán Villarreal**, reúne las suficientes garantías en lo referente a calidad como trabajo de investigación clínica, así como aspectos de aplicabilidad clínica en el ámbito sanitario.

En Zaragoza, a quince de Julio de dos mil catorce.

  
Fdo.: JOSE M. LARROSA

Pº Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA  
Tel.: 976 765500



### Anexo IV: Hoja de recogida de datos

Numero: Teléfono:	
----------------------	--

#### DATOS DEMOGRÁFICOS

Sexo: Hombre(1)

Edad: \_\_\_\_\_

En activo \_\_\_\_ Jubilado \_\_\_\_

ASA: I II III IV

Antecedentes de interés: \_\_\_\_\_

Insomnio // SFC // Fibromialgia // SAOS // Otros ttos. Del sueño // No AP

Medicación interés: \_\_\_\_\_

No // Somníferos // Otros

#### INTRAOPERATORIO

Premedicación: \_\_\_\_\_

Técnica anestésica: Endovenosa // Inhalatoria

	Si (0)	No (1)
MDZ		
Propofol		
Fentanilo ev		
Sevorane		
Corticoides		
Otros		

Hora de la inducción:

(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)	(20)
8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21

**ESCALA DE SUEÑO DE EPWORTH**

	Pre-IQ	Post-IQ
<b>I) ¿cómo consideras la calidad de tu sueño?</b>		
● Muy buena		
● Aceptablemente buena		
● Ligeramente pobre		
● Muy pobre		
<b>II) ¿aproximadamente cuántos minutos necesitaste usualmente para dormir una vez que decidiste ir a dormir?</b>		
1. 0-20 min.		
2. 21-30 min.		
3. 31-60 min.		
4. más de 60		
<b>III) Habitualmente, ¿cuántas veces te has despertado cada noche?</b>		
1. Ninguna		
2. 1-3		
3. 4-5		
4. más de 5		
<b>IV) Cada noche, ¿cuántas horas duermes realmente sin contar las que estuviste despierto?</b>		
1. 8 horas		
2. 6-7 horas		
3. 5-6 horas		
4. menos de 5 horas		
<b>V) habitualmente ¿siente sueño durante el día?</b>		
1. Nunca		
2. Un poco		
3. Bastante		
4. Todo el tiempo		
<b>VI) En el pasado mes/semana, ¿cuántas veces tuviste que tomar algún producto de venta libre (infusiones,</b>		

<b>preparados de Homeopatía, extractos de hierbas en comprimidos o gotas), para poder dormir?</b>			
1. Nunca	0	0	
2.	De 1 a 7	1 o 2	
3.	De 8 a 20	De 2 a 5	
4.	>20	>5	
<b>VII) ¿En el pasado mes/semana, cuántas veces has tomado medicamentos sedantes de venta bajo receta para dormir?</b>			
1. Nunca	0	0	
2.	De 1-7	1 o 2	
3.	8-20	De 2 a 5	
4.	>20	>5	
<b>TOTAL</b>			

**ESCALA EPWORTH PARA LA EVALUACIÓN DE LA SOMNOLENCIA DIURNA**

Por favor, díganos cuál sería la probabilidad que le cogiera sueño o se quedase dormido en cada una de las siguientes situaciones. Responda según su experiencia previa en situaciones como estas o similares.

Utilice la siguiente escala para escoger el número más adecuado para cada situación:

0 -*Nunca tengo sueño* o bien la probabilidad de tener sueño es *baja* (0)

1 - *Ligera* probabilidad de tener sueño (1)

2 -*Moderada* probabilidad de tener sueño (2)

3 -*Alta* probabilidad de tener sueño (3)

<p style="text-align: center;"><b>SITUACIÓN</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Probabilidad de que me coja sueño...</b></p>	<b>Pre</b>	<b>Post 1</b>	<b>Post2</b>
Sentado y leyendo			
Viendo la TV			
Sentado, inactivo en un lugar público (ej: cine, teatro, conferencia, etc.)			
Como pasajero de un coche en un viaje de 1 hora sin paradas			
Estirado para descansar al mediodía cuando las circunstancias lo permiten			
Sentado y hablando con otra persona			
Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol			
En un coche, estando parado por el tránsito unos minutos (ej.: semáforo, retención,...)			
<b>TOTAL</b>			

**Escala de intensidad de fatiga de Krupp (adaptada por Bulbena)**

¿Ha notado un incremento de su cansancio/fatiga después de la intervención? Si (0) No(1)

	Pre-operatorio							Postoperatorio							Postoperatorio						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1. Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado																					
2. El ejercicio me produce fatiga.																					
3. Me fatigo fácilmente																					
4. La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.																					
5. La fatiga me produce con frecuencia problemas.																					
6. La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado.																					
7. La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones																					
8. La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan.																					
9. La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social.																					
<b>Media</b>																					

**Dolor y descanso post-IQ**

1-¿Como considera el control del dolor post-IQ?	Bueno (0)	Malo (1)	Regular (2)
2-¿Considera que el dolor ha interferido en su descanso?	Si (0)		No (1)
3-¿En algún momento el dolor le ha despertado?	Si (0)		No (1)
4-¿En cuantas ocasiones el dolor le ha dificultado conciliar el sueño?	<input type="radio"/> Nunca (0)		
	<input type="radio"/> Excepcionalmente. 1 o 2 noches la última semana(1)		
	<input type="radio"/> >2 noches la última semana (2)		
	<input type="radio"/> Prácticamente todas las noches (3)		
5-¿En cuantas ocasiones el dolor le ha despertado la última semana?	<input type="radio"/> Nunca (0)		
	<input type="radio"/> Excepcionalmente. En 1 o 2 ocasiones la última semana (1)		
	<input type="radio"/> 1 o 2 veces, >2 noches la última semana (2)		
	<input type="radio"/> >2 veces, >2 noches a la semana (3)		
	<input type="radio"/> <2 veces prácticamente todas noches (4)		
	<input type="radio"/> Todas noches una o varias veces		
	<input type="radio"/> >2 veces prácticamente todas noches (5)		

**Satisfacción**

- ¿Está satisfecho con el trato recibido por el investigador? Si No Causa \_\_\_\_\_
- ¿Volvería a formar parte de un estudio similar? Si No Causa \_\_\_\_\_

## **Anexo V: Hoja de información al paciente y consentimiento informado**

### **Hoja de información al paciente**

La anestesia es necesaria para poder llevar a cabo con éxito una intervención quirúrgica. Existen varios tipos de técnicas anestésicas que pueden aplicarse a la hora de realizar una misma intervención quirúrgica, y que, además de producir insensibilidad al dolor, permiten que el paciente se encuentre tranquilo y confortable durante todo el proceso perioperatorio. Durante la anestesia se produce un estado reversible de pérdida de conciencia, la cual es secundaria a la administración de fármacos anestésicos vía intravenosa o inhalatoria.

El Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza están desarrollando un estudio de investigación en el que se pretende comparar variaciones biológicas de los diferentes tipos de técnicas anestésicas que se pueden aplicar para llevar a cabo la intervención quirúrgica que le van a realizar.

Se le propone la aplicación de una de las técnicas anestésicas posibles, aceptadas y usadas con regularidad, para luego poder comparar los resultados con otros pacientes como usted.

Su participación en este estudio no implica una disminución en la seguridad ni en la comodidad durante la operación que se le va a realizar, sino la aceptación para que le hagamos unas encuestas (día de la cirugía, a los 7 días, a los 30 días). La recogida de datos será absolutamente confidencial y serán utilizados únicamente para dicho proyecto de investigación.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede abandonarlo en el momento en que así lo decida, sin que esto tenga repercusión alguna en su atención sanitaria futura.

**Consentimiento informado**

Título del proyecto: ““Insomnio, somnolencia y fatiga inducida por anestésicos”.

Yo,..... (nombre y apellidos) he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, habiendo recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De este modo, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que mis datos clínicos sean revisados para los fines del mismo, consciente de que este consentimiento es revocable.

Firma del paciente

DNI:

Fecha:

Como investigador del estudio he explicado la naturaleza y el propósito del mismo al paciente mencionado.

Firma del investigador

Nº Colegiado:

Fecha:

**Anexo VI: Protocolo de actuación en CSI**

# **PROTOCOLO DE ENFERMERIA PARA PACIENTES DE UROLOGÍA**

## **UNIDAD DE CIRUGÍA SIN INGRESO HUMS**

### **NORMAS EN LA ACOGIDA:**

1. Comprobar documentación
2. Confirmar ayuno
3. Confirmar medicación
4. Descartar embarazo
5. Confirmar tipo y lugar de la intervención
6. Preparar la zona si procede
7. Colocar vía periférica con suero fisiológico
8. En caso de paciente diabético, seguir protocolo
9. Administrar cuando hay un anestesista en la Unidad:
  - Midazolam 1-2 mg i.v.
  - Protección gástrica, si Procede
  - Analgesia, si procede
  - Profilaxis antibiótica según procedimiento
  - Profilaxis tromboembólica según procedimiento

Una vez premedicado, el paciente no se quedará sólo bajo ningún concepto

### **PREPARACIÓN DEL PACIENTE**

- **HIDROCELE / VARICOCELE / CIRCUNCISION / LESIONES**

#### **EPIDIDIMO:**

- Con camión, sin ropa interior
- Rasurado de la zona
- Venoclisis en ESI con nº 18 + 2llaves
- Profilaxis antibiótica:
  - \* Cefazolina 2 gr IV
  - \* Si alergia: Teicoplanina 600 mg IV

- DILATACION URETRAL:
  - Con camisón, sin ropa interior
  - Venoclisis en ESI con nº 18 + 2 llaves
  - Profilaxis antibiótica
    - \*. Augmentine 2gr IV
    - \* Si alergia: Tobramicina 200 mg IV
  
- BIOPSIA PROSTATA
  - Con camisón, sin ropa interior
  - Venoclisis en ESI con nº 18 + 2 llaves
  - Profilaxis antibiótica
    - \* Ciprofloxacino 400 mg IV
    - \*- Si alergia: Soltrin 800mg IV  
Trimetropin 160 mg
  
- BIOPSIA RENAL
  - Con camisón, sin ropa interior
  - Rasurado zona si procede
  - Venoclisis con nº 18. ES depende de la posición en quirófano (si es trasplantado ESI y sino ESD) Valorar presencia de FAV.
  
- TOT
  - Con camisón, sin ropa interior
  - Venoclisis en ESI con nº 18 + 1 llaves
  - Profilaxis antibiótica
    - \*. Augmentine 2gr IV
    - \* Si alergia: Tobramicina 200 mg IV
  
- CISTOSCOPIA
  - Con camisón, sin ropa interior
  - Venoclisis en ESI con nº 18 + 2 llaves
  - Profilaxis antibiótica
    - \*. Augmentine 2gr IV si paciente mayor de 65 años

- **CAMBIO DOBLE J**
  - Con camión, sin ropa interior
  - Venoclisis en ESI con nº 18 + 2 llaves
  - Profilaxis antibiótica
    - \* Augmentine 2gr IY (consultar con urólogo)
    - \* Si alergia: Tobramicina 200 mg IV
  
- **BIOPSIA TESTICULAR**
  - Con camión, sin ropa interior
  - Venoclisis en ESI con nº 18 + 2 llaves
  - Profilaxis antibiótica
    - \* Cefazolina 2 gr IV
    - \* Si alergia: Teicoplanina 600 mg IV
  
- **BRAQUITERAPIA**
  - Con camión, sin ropa interior
  - Venoclisis en ESI con nº 18 + 2 llaves
  - Profilaxis antibiótica
    - \* Ciprofloxacino 400 mg IV
    - \* Si alergia: Soltrin 800mg IV

### **NORMAS DE ACTUACION EN URPA I Y II**

- El no de justificantes que se entregará a los familiares será a demanda de éstos siempre y cuando acompañen al paciente. La enfermera responsable podrá flexibilizar esta norma según criterio y caso específico.
- El informe de Alta (Formulario Recuperación II), se imprimirá siempre y se guardará en la historia clínica, firmado por Anestesiista responsable y enfermería.
- Acompañamiento de pacientes: Se pasará a un familiar por paciente después de la I.Q., y será siempre el mismo, salvo excepciones que valorará la enfermera responsable. De la misma manera si por

circunstancias especiales es necesario que el familiar acompañe al paciente antes de la I.Q., se permitirá.

- Preparación de las mesas: El turno anterior preparará las mesas (abbocath, gasas, esparadrapos, compresor, algodón, alcohol y contenedor de agujas), junto con las historias de los pacientes; excepto los viernes. Las historias las preparará el turno de tardes.
- El Celador y la Auxiliar levantarán la paciente de la cama para deambular y pasar a sillón.
- Desayunos y Meriendas:
  - Orden de actuación: Paciente intervenido, que ha pasado a URPA II: primero se avisará al familiar, y una vez esté presente se le dará el desayuno o merienda.

## **X.- BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. González Menéndez I. *Desarrollo postnatal de las células ganglionares retinianas fotosensibles del ratón. Influencia de las condiciones externas de iluminación* [Tesis]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2011.
2. Reinberg A, Smolensky MH. Introduction to Chronobiology. En: Reinberg A, Smolensky M, eds. *Biological Rhythms and Medicine. Cellular, Metabolic, Physiopathologic, and Pharmacologic Aspects*. New York: Springerlink; 1983:1-21. doi:10.1007/978-1-4613-9496-9.
3. Bi-Botti Y. Overview of chronopharmaceutics. En: Bi-Botti Y, ed. *Chronopharmaceutics: Science and Technology for Biological Rhythm Guided Therapy and Prevention of Diseases*. New Jersey: John Willey & sons; 2009:1-50.
4. Hipócrates. *Aforismos: La Esencia de La Doctrina Hipocrática*. Barcelona: Obelico; 2002.
5. Chiesa JJ. *Patrones del ritmo de actividad motora como expresión de la plasticidad del sistema circadiano* [Tesis]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2005.
6. Rotenberg L, Marqués N. Cronobiología: Principios y Aplicaciones. En: Marqués N, Menna-Barreto L, ed. *Cronobiología: Principios Y Aplicaciones*. Buenos Aires: Editorial Universitaria de Buenos Aires; 1997:32-56.
7. Cardinali D, Jordán J, Sánchez Barceló E. *Introducción a La Cronobiología*. Santander: Universidad de Cantabria; 1994. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
8. Madrid J. Los relojes de la vida. Una introducción a la cronobiología. En: Madrid, JA, Rol A, eds. *Cronobiología Clínica Y Básica*. Madrid: Editec@Red; 2006:39-83.
9. Halberg Cronobiology Center. *Halberg*. University of Minnesota. <http://halbergchronobiologycenter.umn.edu/home/franz-halberg>. Acceso 1 de Junio de 2015.
10. Reinberg A. *L'art et Les Secrets Du Temps, Une Approche Biologique*. Monaco: Éditions du Rocher; 2001.
11. Maggi S, Troso C. *Los Tesoros de Grecia*. Madrid: Libsa; 2006.
12. Pajares A. Aristóteles. En: *Tratados Breves de Historia Natural*. Madrid: Gredos; 1987:257-276.
13. Gil-Sostres P. Imagen de la muerte gélida: El sueño en el galenismo latino (edad media y renacimiento). En: Velayos J, ed. *Medicina Del Sueño. Enfoque Multidisciplinario*. Buenos Aires; Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2009:217-224.

14. Pérez-Tamayo R. La medicina en la edad barroca (siglos XVII a XIX). :154. [http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/154/html/sec\\_14.html](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/154/html/sec_14.html). Acceso 1 de junio de 2015.
15. Gonzalo M. La investigación en el sueño. Bosquejo histórico. En: Velayos J, ed. *Medicina Del Sueño. Enfoque Multidisciplinario*. Buenos Aires; Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009:225-233.
16. Patrick GTW, Gilbert JA. Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa: On the effects of loss of sleep. *Psychol Rev.* 1896;3(5):469-483. doi:10.1037/h0075739.
17. Kleitman N. The effects of prolonged sleepless on man. *Am J Physiol.* 1923;(66):67-92.
18. Symonds J, Vanhelder T, Myles W. Physical performance and physiological responses following 60 hours of sleep deprivation. *Med Sci Sport Exerc.* 1988;20:374-380.
19. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol.* 2009;29(4):320-339. doi:10.1055/s-0029-1237117.
20. Deaconson TF, O'Hair DP, Levy MF, Lee MB, Schueneman a L, Codon RE. Sleep deprivation and resident performance. *JAMA.* 1988;260(12):1721-1727. doi:10.1001/jama.260.12.1721.
21. Weinger MB. Sleep Deprivation and Clinical Performance. *Sleep.* 2002;287(8):8-10.
22. Philibert I. Sleep loss and performance in residents and nonphysicians: a meta-analytic examination. *Sleep.* 2005;28(11):1392-1402. doi:10.1016/S8756-3452(08)70481-X.
23. Comondore VR, Wenner JB, Ayas NT. The impact in sleep deprivation in resident physicians on physician and patient safety: Is it time for a wake-up call? *Sleep (Rochester).* 2008;50(December):560-564.
24. Saper C. Biology of sleep and circadian rhythms in the neurology resident. *Ann Neurol.* 2015;78(1):1-2. doi:10.1002/ana.24455.
25. Corral-Corral Í, Quereda Rodríguez-Navarro C. ¿Cómo fue la encefalitis letárgica en España? Análisis de los casos publicados entre 1918 y 1936. *Rev Neurol.* 2007;44(4):245-253.
26. Berger JR, Vilensky J a. Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). *Handb Clin Neurol.* 2014;123:745-761. doi:10.1016/B978-0-444-53488-0.00036-5.
27. Tappe D, Alquezar-Planas D. Medical and molecular perspectives into a forgotten epidemic: encephalitis lethargica , viruses , and high- throughput sequencing . *J Clin Virol.* 2014;61(2):189-195. doi:10.1016/j.jcv.2014.07.013.

28. Maurizi CP. Influenza caused epidemic encephalitis (encephalitis lethargica): The circumstantial evidence and a challenge to the nonbelievers. *Med Hypotheses*. 2010;74(5):798-801. doi:10.1016/j.mehy.2009.12.012.
29. Alarcón F, Dueñas G, Lees A. Encephalitis lethargica due to Epstein-Barr virus infection. *Mov Disord*. 2011;26(11):2132-2134. doi:10.1002/mds.23772.
30. Dourmashkin RR, Dunn G, Castano V, McCall S a. Evidence for an enterovirus as the cause of encephalitis lethargica. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):136. doi:10.1186/1471-2334-12-136.
31. Sak J, Grzybowski A. Brain and aviation: On the 80th anniversary of Constantin von Economo's (1876-1931) death. *Neurol Sci*. 2013;34(3):387-391. doi:10.1007/s10072-012-1111-0.
32. Kelz M, Mashour G, Abel T, Al E. Sueño, memoria y consciencia. En: Miller R, ed. *Anestesia Miller*. Vol I, 7ªed. madrid: Elsevier; 2010:3-25.
33. Bremer F. Cervau isolé et physiologie su sommeil. *C R Soc Biol*. 1935;118:1235-1241.
34. Ministerio Español de Ciencia e Innovación. *Guía de Práctica Clínica Para El Manejo de Pacientes Con Insomnio En Atención Primaria*. Madrid: Ministerio Español de Ciencia e Innovación; 2009.
35. Rial R, et al. The trivial function of sleep. *Sleep Med Rev*. 2007;11(4):311-325.
36. Saper C, Chou T, Scammell T. The sleep switch: Hypotalamic control of sleep and wakefulness. 24: 726- 731, 2001. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731.
37. Saper CB. The neurobiology of sleep. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2013;19(1):19-31. doi:10.1212/01.CON.0000427215.07715.73.
38. Fernández-Mendoza J, Puhl M. Sueño y arousal. En: Redolar D, ed. *Neurociencia Cognitiva*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014:601-634.
39. Nolte J. *The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy*. 5ªed. Mosby; 2009.
40. Velayos J, Paternain B. Anatomía funcional del sueño. En: Velayos J, ed. *Medicina Del Sueño. Enfoque Multidisciplinario*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009:7-19.
41. Pomfrett CJD, Dolling S, Anders NRK, Glover DG, Bryan A, Pollard BJ. Delta sleep-inducing peptide alters bispectral index, the electroencephalogram and heart rate variability when used as an adjunct to isoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(2):128-134. doi:10.1097/EJA.0b013e32831c8644.
42. Mueller G, Driscoll W. Biosynthesis of oleamide. *Vitam Horm*. 2009;(81):55-78. doi:10.1016/S0083-6729(09)81003-0.Biosynthesis.

43. Del Gallo F, Opp M, Imeri L. The reciprocal link between sleep and immune responses . *Arch Ital Biol.* 2014;152(152):93-102. doi:10.12871/000298292014234.The.
44. Claustrat B, Leston J. Melatonin□ : Physiological effects in humans . *Neurochirurgie.* 2015;61:77-84. doi:10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
45. Oishi Y, Yoshida K, Scammell T, Urade Y, Lazarus M, Saper C. The roles of prostaglandin E2 and D2 in lipopolysaccharide-mediated changes in sleep . *Brain Behav Immun.* 2015;(47):172-177. doi:10.1016/j.bbi.2014.11.019.
46. Carús-Cadavieco M, de Andrés I. Adenosina y control homeostático del sueño. Acciones en estructuras diana de los circuitos de vigilia y sueño. *Rev Neurol.* 2012;55(7):2012.
47. De Andrés I, Garón M, Núñez A, Rodrigo-Angulo M. Fisiología del sueño. En: Velayos J, ed. *Medicina Del Sueño. Enfoque Multidisciplinario.* Buenos Aires; Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2009:19-30.
48. Kennaway D, Wright H. Melatonin and circadian Rhythms 2002; 2: 199-209. *Curr Top Med Chem.* 2002;2:199-209.
49. Chavez-Vela N. *Glosario de Biotecnología.* Méjico DF: Universidad Autónoma de Aguascalientes; 2006.
50. Rocha L, Cano A. Sistemas inhibitorios: GABA, Péptidos opiodes y Adenosina. En: Escobar M, Pimienta H, eds. *Sistema Nervioso.* Cali: Universidad del Valle; 2006:179-187.
51. Satoh S, Matsumura H, Koike N, Tokunaga Y, Maeda T, Hayaishi O. Region-dependent difference in the sleep-promoting potency of an adenosine A(2A) receptor agonist. *Eur J Neurosci.* 1999;11(5):1587-1597. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00569.x.
52. Morairty S, Rainnie D, McCarley R, Greene R. Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: A new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience.* 2004;123(2):451-457. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.08.066.
53. Rial R, Akaâr M, Nicolau M, Gamundi A, Esteban S. Sueños y vigilia. Aspectos fisiológicos. En: Madrid J, Rol de Lama A, eds. *Cronobiología Básica Y Clínica.* Madrid: Editec@Red; 2006:329-363.
54. Anónimo. neurowikia. <http://www.neurowikia.es/content/polisomnografia>. Acceso 1 de Julio 1, 2015.
55. Ruiz Pacheco C. Review of the diverse assessment methods of the insomnia disorder. *An Psicol.* 2007;23(1):109-117.

56. Ozone M, Itoh H, Yamadera W, et al. Changes in subjective sleepiness, subjective fatigue and nocturnal sleep after anaesthesia with propofol. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;54(3):317-318. doi:10.1046/j.1440-1819.2000.00694.x.
57. Gögenur I, Wildschjötz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2008;100(1):45-49. doi:10.1093/bja/aem340.
58. Boyko Y, Ording H, Jennum P. Sleep disturbances in critically ill patients: how much do we know? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:950-958.
59. Gschliesser V, et al. PLM detection By actigraphy compared to polysomnography: a validation and comparison of two actigraphs. *Sleep Med* 2009 Mar;10(3)306-11. 2009;10(3):306-311.
60. Kanady J, Drummond S, Mednick C. Actigraphic assessment of a polysomnography-recorder nap: a validation study. *J Sleep Res.* 2010;20(1):214-222.
61. Dispersyn G, Pain L. Effets perturbateurs de l'anesthésie sur le sommeil post-opératoire. En: *Journées d'Enseignement Post Universitaire d'Anesthésie Réanimation 2008.* JEPU. Paris; 2007:17-21.
62. Bulbena A, Berrios G, Fernandez de Larrinoa P. *Medición Clínica En Psiquiatría Y Psicología.* Madrid: Masson; 2000.
63. Lichstein K, Means M, Noe S, RN A. Fatigue and sleep disorders. *Behav Res Ther.* 1997;35:733-7400.
64. Madsen M, Rosenberg J, Gögenur I. Effects of Melatonin on Sleep after Laparoscopic Cholecystectomy: A Controlled Clinical Trial. *J Slee Disor Treat Care.* 2015;4(1):1-6.
65. Caumo W, Torres F, Moreira Jr NL, et al. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1263-1271. doi:http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000282834.78456.90.
66. Gögenur I, Küçükakin B, Bisgaard T, et al. The effect of melatonin on sleep quality after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1152-1156. doi:10.1213/ane.0b013e31819a6cf0.
67. Borazan H, Tuncer S, Yalcin N, Erol A, Otelcioglu S. Effects of preoperative oral melatonin medication on postoperative analgesia, sleep quality, and sedation in patients undergoing elective prostatectomy: a randomized clinical trial. *J Anesth.* 2010;24(2):155-160. doi:10.1007/s00540-010-0891-8.
68. Uribe Echevarria EM, Alvarez D, Giobellina R, Uribe Echevarria AM. Valor de la escala de somnolencia de Epworth en el diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas del sueño. *Medicina (B Aires).* 2000;60(6):902-906.

69. Krupp M, LaRocca N, Muir-Nash J, Steinberg A. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-1123. doi:10.1001/archneur.1989.00520460115022.
70. Bulbena A, Berrios G, Fernández de Larrinoa P. *Medición Clínica En Psiquiatría Y Psicología*. Madrid: Masson; 2000.
71. Lichstein K, Means M, Noe S, Aguillard R. Fatigue and sleep disorders. *Behav Res Ther*. 1997;35:733-740.
72. Rozados M. Test de Krupp. 2015. [http://www.depresion.psicomag.com/escala\\_intens\\_fatiga.php](http://www.depresion.psicomag.com/escala_intens_fatiga.php). Acceso 20 de junio de 2015.
73. Malik A, Jenkins ER, Raghunathan K, Connelly NR. General anesthesia is not defined by a BIS level. *J Clin Anesth*. 2011;23(1):79-80. doi:10.1016/j.jclinane.2010.09.002.
74. Reves J, Glass P, Lubarsky D, McEvoy M. Anestésicos intravenosos no opioides. En: Fleischer L, Johns R, Savarese J, Wiener-Kronish J, Young W, eds. *Anestesia Miller*. Vol I, 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2005:318-361. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
75. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, He H. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:1520-1529.
76. Krasowski MD, Nishikawa K, Nikolaeva N, Lin A, Harrison NL. Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABA $\alpha$  receptor beta subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology*. 2001;41(8):952-964. doi:10.1016/S0028-3908(01)00141-1.
77. Jurd R, Arras M, Lambert S, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA $\alpha$  receptor beta3 subunit. *FASEB J*. 2003;17(2):250-252. doi:10.1096/fj.02-0611fje.
78. Uhrig L, Dehaene S, Jarraya B. Cerebral mechanisms of general anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33(2):72-82. doi:10.1016/j.annfar.2013.11.005.
79. Dong XP, Xu TL. The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Anesth Analg*. 2002;95(4):907-914. doi:10.1213/01.ANE.0000028847.93408.D5.
80. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and Anesthesia. *Science (80- )*. 2008;7(322):876-880. doi:10.1126/science.1149213.Consciousness.
81. Song X, Yu B. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence. *J Anesth*. 2015;29(2):279-288. doi:10.1007/s00540-014-1889-4.
82. Anzai M, Iijima N, Higo S, et al. Direct and specific effect of sevoflurane anesthesia on rat Per2 expression in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS One*. 2013;8(3):e59454. doi:10.1371/journal.pone.0059454.

83. Koblin D. Mecanismos de acción. In: Fleisher L, Johns R, Savarese J, Wiener-Kronish J, Young W, eds. *Anestesia Miller*. Vol 6th ed. Madrid: Elsevier; 2006:105-125.
84. Campbell D. Mechanisms of anaesthesia – clinical implications. *Annu Queenst Updat Anesth*. 2010;348(21):2110.
85. Nury H, Delarue M, Corringer P-J. Structure atomique de deux anesthésiques généraux liés à leur cible principale. *Med Sci (Paris)*. 2011;27(12):1056-1057. doi:10.1051/medsci/20112712006.
86. Vahle-Hinz C, Detsch O. What can in vivo electrophysiology in animal models tell us about mechanisms of anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2002;89(1):123-142. doi:10.1093/bja/aef166.
87. Olluwaseum A, et al. Effects of Sevoflurane and Propofol on Frontal Electroencephalogram Power and Coherence. *Anesthesiology*. 2014;121(5):990-998.
88. Kelz MB, Sun Y, Chen J, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *PNAS*. 2008;105(4):1309-1314. doi:10.1073/pnas.0707146105.
89. Kopp V, Shafer A. Anesthesiologist and perioperative communication. *Anesthesiology*. 2000;93:548.
90. Lydic R, Biebuyk J. Sleep neurobiology: relevance for mechanistic studies of anesthesia. *Br J Anaesth*. 1994;72:506.
91. Brown E, Lydic R, Schiff N. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *N Engl J Med*. 2011;363(27):2638-2650. doi:10.1056/NEJMr0808281.General.
92. Sleigh J, Voss L, Steyn-Ross M, Steyn-Ross D, Wilson M. Modelling sleep and general anaesthesia Sleigh. En: Hutt A, ed. *Sleep and Anesthesia. Neural Correlates in Theory and Experiment*. Hardcover; 2011:21-41.
93. Kerssens C, Hamann S, Peltier S, Hu XP, Byas-Smith MG, Sebel PS. Attenuated brain response to auditory word stimulation with sevoflurane: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Anesthesiology*. 2005;103(1):11-19. doi:10.1097/00000542-200507000-00006.
94. Peltier SJ, Kerssens C, Hamann SB, Sebel PS, Byas-Smith M, Hu X. Functional connectivity changes with concentration of sevoflurane anesthesia. *Neuroreport*. 2005;16(3):285-288. doi:10.1097/00001756-200502280-00017.
95. Ferenets R, Lipping T, Suominen P, et al. Comparison of the properties of EEG spindles in sleep and propofol anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:6356-6359. doi:10.1109/IEMBS.2006.259909.
96. Pfaff D. *Brain Arousal and Information Theory: Neural and Genetic Mechanisms*. Pfaff D, ed. Cambridge: Harvard University Press; 2006.

97. Ruiz-Lopez N. Monitorización de la profundidad anestésica. En: Hernández A, ed. *Situaciones Clínicas En Anestesia Y En Cuidados Críticos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013:20-23.
98. John E, Prichep L. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*. 2005;102(2):447-471. doi:10.1097/00000542-200502000-00030.
99. Pal D, Mashour G. Sleep and Anesthesia: A Consideration of States, Traits, and Mechanisms. En: Hutt A, ed. *Sleep and Anesthesia. Neural Correlates in Theory and Experiment*. Paris: Springerlink; 2011:408-409. doi:10.1007/978-1-4614-0173-5.
100. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn*. 2000;9(3):370-386. doi:10.1006/ccog.1999.0423.
101. Detsch O, Kochs E, Siemers M, Bromm B, Vahle-Hinz C. Increased responsiveness of cortical neurons in contrast to thalamic neurons during isoflurane-induced EEG bursts in rats. *Neurosci Lett*. 2002;317(1):9-12. doi:S0304394001024193 [pii].
102. Vahle-Hinz C, Detsch O, Siemers M, Kochs E, Bromm B. Local GABA(A) receptor blockade reverses isoflurane's suppressive effects on thalamic neurons in vivo. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1578-1584..
103. Lydic R, Baghdoyan H a. Sleep, anesthesiology, and the neurobiology of arousal state control. *Anesthesiology*. 2005;103(6):1268-1295. doi:10.1097/00000542-200512010-00024.
104. Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci*. 2003;8(4):d878-d899. doi:10.2741/1043.
105. Alkire MT, Miller J. General anesthesia and the neural correlates of consciousness. *Prog Brain Res*. 2005;150:229-244. doi:10.1016/S0079-6123(05)50017-7.
106. Society of Anesthesia and Sleep Medicine. *Society of Anesthesia and Sleep Medicine Webpage*. <http://sasmhq.org/mission/>. Acceso 1 de Agosto de 2015.
107. Chung F, Hillman D, Lydic R. Sleep Medicine and Anesthesia. *Anesthesiology*. 2011;114(6):2010-2011. doi:10.1097/ALN.0b013e318216e858.
108. Vivanco P. Glosario de Cronobiología. En: Madrid J, Rol de Lama A, eds. *Cronobiología Básica Y Clínica*. Madrid: Editec@Red; 2006:841-844.
109. Cambras T. Propiedades fundamentales de los ritmos circadianos. En: Madrid J, Rol de Lama A, eds. *Cronobiología Básica Y Clínica*. Madrid: Editec@Red; 2006:151-189.
110. Golombek D, Yanielli P. Organización del sistema circadiano en vertebrados. En: Madrid J, Rol de Lama A, eds. *Cronobiología Básica Y Clínica*. Madrid: Editec@Red; 2006:191-224.

111. Escobar C, Mendoza J, Ángeles-Castellanos M. Fisiología de los osciladores periféricos. Sincronización por el alineamiento. En: Madrid J, Rol de Lama A, eds. *Cronobiología Básica Y Clínica*. Madrid: Editec@Red; 2006:225-240.
112. Madrid J, Martínez-Nicolás A, Sánchez-Gálvez R. Cronotoxicología, cronofarmacología y cronoterapia. En: Madrid J, Rol de Lama A, eds. *Cronobiología Básica Y Clínica*. Vol Madri: Editec@Red; 2006:597-630.
113. Ollagnier M, Decousus H, Cherrah Y, et al. Circadian changes in the pharmacokinetics of oral ketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12(5):367-378. doi:10.2165/00003088-198712050-00003.
114. Clench J, Reinberg A, Dziewanowska Z, Ghata J, Smolensky M. Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(5):359-369.
115. Queneau P, Decousus H, Ollagnier M, Cherrah Y, Perpoint B, Hocquart J. Chronokinetics of ketoprofen administered orally and by continuous venous infusion. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1985;52(6):1985.
116. Cardinali D. Ritmos Biológicos. En: Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, et al., eds. *Fisiología Humana*. 3ª ed. Buenos Aires: J.A.F. Tresguerres; 2005:1119-1133.
117. Acúrcio AR, Rodrigues LM. Os Ritmos da Vida - Uma Visão Atualizada da Cronobiologia Aplicada. *Rev Lusófona Ciências e Tecnol da Saúde*. 2009;(6):216-234.
118. Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, et al. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(1):62-68. doi:10.1016/j.jphs.2014.09.004.
119. Hadi M, Rao N, AS R. Formulation and evaluation of mini-tablets-filled-pulsincap delivery of lornoxicam in the chronotherapeutic treatment of rheumatoid arthritis. *Pak J Pharm Sci*. 2015;28(1):185-193.
120. Dispersyn G, Chassard D, Pain L. L'anesthésie-réanimation et les rythmes biologiques. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29(6):470-477. doi:10.1016/j.annfar.2010.05.005.
121. Lutsch E, Morris R. Circadian periodicity in susceptibility to lidocaine hydrochloride. *Science (80- )*. 1967;(156):100-102.
122. Bruguerolle B, Prat M. Temporal changes in bupivacaine kinetics. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39:148-149.
123. Bruguerolle B, Prat M. Chronotoxicity and chronokinetics of two local anaesthetic agents bupivacaine and mepivacaine in mice. *Annu Rev Chronopharmacol*. 1988;5:227-230.

124. Lemmer B, Wiemers R. Circadian changes in stimulus threshold and in the effect of a local anaesthetic drug in human teeth: studies with an electronic pulp tester. *Chronobiol Int.* 1989;6(2):157-162.
125. Bruguerolle B, Isnardon R. Daily variations in plasma levels of lidocaine during local anaesthesia in dental practice. *Ther Drug Monit.* 1985;7:369-370.
126. Lee C, Choi DH, Chae SU. Circadian effects on neural blockade of intrathecal hyperbaric bupivacaine. *Korean J Pain.* 2010;23(3):186-189. doi:10.3344/kjp.2010.23.3.186.
127. Bruguerolle B, Dupont M, Lebre P, Legre G. Bupivacaine chronokinetics in man after a peridural constant rate infusion. *Annu Rev Chronopharmacol.* 1988;5:223-226.
128. Bruguerolle B, Giaufre E, Prat M. Temporal variations in transcutaneous passage of drugs: The example of lidocaine in children and in rats. *Chronobiol Int.* 1991;8:277-282.
129. Debon R, Chassard D, Duflo F, Boselli E, Bryssine B, Allaouchiche B. Chronobiology of Epidural Ropivacaine. *Anesthesiology.* 2002;96(3):542-545. doi:10.1097/00000542-200203000-00006.
130. Pan PH, Lee S, Harris L. Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology.* 2005;103(3):595-599. doi:10.1097/01.sa.0000234691.61624.62.
131. Desai S, Leong SB, Yvonne L, Sia a. Chronobiology of parturients receiving neuraxial labour analgesia with ropivacaine and fentanyl: a prospective cohort study. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(1):43-47. doi:10.1016/j.ijoa.2008.07.012.
132. Vale NB Do, Vale LFB Do, Cruz JR. O tempo e a anestesia obstétrica: da cosmologia caótica à cronobiologia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(5):624-647. doi:10.1590/S0034-70942009000500013.
133. Shafer S, et al. Pitfalls in chronobiology: A suggested Analysis Using Intrathecal Bupivacaine Analgesia as an example. *Anesth Analg.* 2010;111(4):980-985.
134. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology.* 2004;100(2):413-427. doi:10.1097/00000542-200402000-00034.
135. Chassard D, Duflo F, de Queiroz Siqueira M, Allaouchiche B, Boselli E. Chronobiology and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(3):186-190. doi:10.1097/ACO.0b013e328136c55e.
136. Scheving LE, Vedral DF, Pauly JE. A circadian susceptibility rhythm in rats to Pentobarbital Sodium. *Anat Rec.* 1968;160(4):741-749. doi:10.1002/ar.1091600409.
137. Rebuelto M, Ambros L, Waxman S, Montoya L. Chronobiological study of the pharmacological response of rats to combination ketamine-midazolam. *Chronobiol Int.* 2004;21(4-5):591-600. doi:10.1081/lcbi-200026466.

138. Rebuerto M, Ambros L, Montoya L, Bonafine R. Treatment-time-dependent difference of ketamine pharmacological response and toxicity in rats. *Chronobiol Int.* 2002;19(5):937-945. doi:10.1081/CBI-120014572.
139. Challet E, Gourmelen S, Pevet P, Oberling P, Pain L. Reciprocal relationships between general (Propofol) anesthesia and circadian time in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(3):728-735. doi:10.1038/sj.npp.1301081.
140. Priotto M, San Andrés M, Barahona M. Estudio cronobiológico de la respuesta farmacológica de etomitato en perros. *Hosp Vet.* 2012;4(1):6-11.
141. Satoh Y, Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Temperature rhythm reentrains faster than locomotor rhythm after a light phase shift. *Physiol Behav.* 2006;88(4-5):404-410. doi:10.1016/j.physbeh.2006.04.017.
142. Ishida N, Matsui M, Mitsui I, et al. Circadian expression of NMDA receptor mRNAs, epsilon 3 and zeta 1, in the suprachiasmatic nucleus of rat brain. *Neurosci Lett.* 1994;166:211-215.
143. Munson E, Martucci R, Smith R. Circadian variations in anesthetic requirement and toxicity in rats. *Anesthesiology.* 1970;32(6):507-514.
144. Kikuchi T, Tan H, Mihara T, et al. Effects of volatile anesthetics on the circadian rhythms of rat hippocampal acetylcholine release and locomotor activity. *Neuroscience.* 2013;237:151-160. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.062.
145. Bruguerolle B, Valli M, Jadot G, et al. Chronopharmacology of pancuronium in rats anesthetized by CT 1341 (Alfatesin). *CR Seances Soc Biol Fil.* 1978;172:498-504.
146. Descorps-Declere A, Bonnafous M, Reinberg A, et al. Sex-related differences in diurnal and seasonal changes in effectiveness of pancuronium bromide in man. *Chronobiologia.* 1983;10:121-122.
147. Cheeseman JF, Merry A, De Souza R, Warman G. The effect of time of day on the duration of neuromuscular blockade elicited by rocuronium. *Anaesthesia.* 2007;62(11):1114-1120.
148. Hummel T, Kraetsch H, Lötsch J, et al. Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening 1995;12:62 – 72. *Chronobiol Int.* 1995;12:62-72.
149. Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA. Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain.* 1995;61(3):375-381. doi:10.1016/0304-3959(94)00204-R.
150. Graves D, Batenhorst R, Bennett R, et al. Morphine requirements using patient-controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. *Clin Pharm.* 1983;2:49-53.

151. Auvil-Novak S, et al. Twenty-four hour variation in self-administration of morphine sulfate and hydromorphone by postsurgical gynecologic cancer patient. 1988;5:343 – 6. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1988;5:343-346.
152. Anastasopoulou-Sampani D, Sampanis E, Karargiris G. The need for analgesia in elective cholecystectomies influenced by the time of day the operation is performed. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(8 Pt 1):955.
153. Mustofa M, Suryawati S, Dwiprahasto I, Santoso B. The relative bioavailability of diclofenac with respect to time of administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32:246-247.
154. Cui Y, Sugimoto K, Araki N, Fujimura A. Evaluation of chronopharmacodynamics of indomethacin by the kaolin-induced pain model in mice. *Chronobiol Int.* 2003;20:473-484.
155. Aronson J, Chappell M, Godfrey K, Yew M. Modelling circadian variation in the pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;43:357-361.
156. Matsunaga N, Nakamura N, Yoneda N, et al. Influence of feeding schedule on 24-h rhythm of hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(2):594-600.
157. Halsas M, Hietala J, Veski P, Jürjenson H, Marvola M. Morning versus evening dosing of ibuprofen using conventional and time-controlled release formulations. *Int J Pharm.* 1999;189:179-185.
158. Potts AL, Cheeseman JF, Warman GR. Circadian rhythms and their development in children: Implications for pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(3):238-246. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03343.x.
159. Bruguerolle B, Labrecque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:883-895. doi:10.1016/j.addr.2006.06.001.
160. Chassard D, Duflo F, Bouvet L, Boselli E. Chronobiology of postoperative pain: it's time to wake up! *Can J Anaesth.* 2007;54(9):685-688. doi:54/9/685 [pii]\r10.1007/BF03026864 [doi].
161. Junker U, Wirz S. Review article: chronobiology: influence of circadian rhythms on the therapy of severe pain. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16(2):81-87. doi:10.1177/1078155209337665.
162. Gilron I, Bailey JM, Vandenberg EG. Chronobiological characteristics of neuropathic pain: clinical predictors of diurnal pain rhythmicity. *Clin J Pain.* 2013;29(9):755-759. doi:10.1097/AJP.0b013e318275f287.
163. Bernardino-Rafael A. *Cronobiologia da Dor Aguda Após Cirurgia Torácica Não Cardíaca* [Tesis]. Coimbra: Universidad de Coimbra; 2010.

164. O' Flaherty, D Pennant, JH Rao, K Giesecke A. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *J Clin Anesth.* 1992;4:241-244.
165. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg.* 1995;80(3):573-576.
166. Murakawa T, Tsubo T, Kudo T, Kudo M, Matsuki A. Effect of propofol as an agent for anesthetic induction on pituitary-adrenocortical function during anesthesia and surgery (abstract). *Masui.* 1998;47(11):1350-1357.
167. Ledowski T, Bein B, Hanss R, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: A comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg.* 2005;101(6):1700-1705. doi:10.1213/01.ANE.0000184041.32175.14.
168. Marana E, Annetta MG, Meo F, et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth.* 2003;50(4):348-354. doi:10.1007/BF03021031.
169. Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T. Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: Isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. *J Clin Anesth.* 2005;17(8):586-591. doi:10.1016/j.jclinane.2005.03.009.
170. Krupin T, Johnson M, Haimann M, Becker B. Plasma cortisol and elective cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1978;85:475-477.
171. Ram E, Vishne TH, Weinstein T, Beilin B, Dreznik Z. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World J Surg.* 2005;29(7):826-829. doi:10.1007/s00268-005-7724-1.
172. Buyukkocak U, Caglayan O, Daphan C, Aydinuraz K, Saygun O, Agalar F. Similar effects of general and spinal anaesthesia on perioperative stress response in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Mediators Inflamm.* 2006;2006(1):97257. doi:10.1155/MI/2006/97257.
173. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Circadian disruption of body core temperature and rest-activity rhythms after general (propofol) anesthesia in rats. *Anesthesiology.* 2009;110(6):1305-1315. doi:10.1097/ALN.0b013e3181a10225.
174. Anwar MM, Abdel-Rahman MS. Effect of propofol on perception of pain in mice: mechanisms of action. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 1998;120(2):249-253. doi:S1095-6433(98)00025-7 [pii].
175. Dispersyn G, Pain L, Challet E, Touitou Y. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. *Chronobiol Int.* 2008;25(6):835-850. doi:10.1080/07420520802551386.
176. Illera JC, González Gil A, Silván G, Illera M. The effects of different anaesthetic treatments on the adreno-cortical functions and glucose levels in NZW rabbits. *J Physiol Biochem.* 2000;56(4):329-336.

177. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang W-Q, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(1):30-36. doi:aas460106 [pii].
178. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS. Melatonin secretion after surgery. *Lancet.* 2000;356:1244-1245.
179. Guo XY, Luo a L, Ren HZ, Yie TH, Huang YG. Perioperative melatonin secretion rhyme in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (abstract). *Zhongguo YiXueKeXueYuan XueBao.* 2003;25(5):594-598.
180. Gögenur I, Middleton B, Kristiansen VB, Skene DJ, Rosenberg J. Disturbances in melatonin and core body temperature circadian rhythms after minimal invasive surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(8):1099-1106. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01387.x.
181. Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Meletiou P, Chasiakos D, Markantonis S. No change in serum melatonin, or plasma beta-endorphin levels after sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth.* 2007;19(2):120-124. doi:10.1016/j.jclinane.2006.07.003.
182. Rol de Lama M, Sánchez-Pérez J, Ordoñez M. Técnicas de estudio del sistema circadiano. En: Madrid J, Rol de Lama M, eds. *Cronobiología Básica Y Clínica.* Madrid: Editec@Red; 2006:123-150.
183. Sessler DI, Lee K a, McGuire J. Isoflurane anesthesia and circadian temperature cycles in humans. *Anesthesiology.* 1991;75(6):985-989.
184. Prudian F, Gantenbein M, Pelissier AL, Attolini L, Bruguerolle B. Daily rhythms of heart rate, temperature and locomotor activity are modified by anaesthetics in rats: A telemetric study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1997;355(6):774-778. doi:10.1007/PL00005012.
185. Andersen LPH, Werner MU, Rosenberg J, Gögenur I. A systematic review of perioperative melatonin. *Anaesthesia.* 2014;69(10):1163-1171. doi:10.1111/anae.12717.
186. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology.* 2010;113(4):968-976. doi:10.1097/ALN.0b013e3181e7d626.
187. Borazan H, Tuncer S, Yalcin N, Erol A, Otelcioglu S. Effects of preoperative oral melatonin medication on postoperative analgesia, sleep quality, and sedation in patients undergoing elective prostatectomy: a randomized clinical trial. *J Anesth.* 2010;24(2):155-160. doi:10.1007/s00540-010-0891-8.
188. Gögenur I, Küküçükakin B, Bisgaard T, Al. E. The effect of melatonin on sleep quality after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2009;108:1152-1156.
189. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Al. E. Melatonin vs. Midazolam premedication in children: a double-blind, placebo controlled study. *Eur J Anaesth.* 2005;22:189-196.

190. Turkistani A, Abdullah K, Al-Shaer A, Mazen K, K. A. Melatonin premedication and the induction dose of propofol. *Eur J Anaesth.* 2007;24:399-402.
191. Naguib M, Samarkandi A, Moniem M, Al. E. The effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: a prospective, randomized, double blind study. *Anesth Analg.* 2006;103:1448-1452.
192. Gögenur I. Postoperative circadian disturbances. *Dan Med Bull.* 2010;57(12):B4205. doi:DMBB4205 [pii].
193. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher L a. Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology.* 2002;96(4):994-1003. doi:10.1097/01.sa.0000087666.65158.f2.
194. Gros C, Jouffroy E, Challet E, et al. The preoperative anxiety level and the circadian type of the patient influences the immediate recovery from ambulatory anesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(14):2003.
195. Klemann N, Hansen MV, Gögenur I. Factors affecting post-operative sleep in patients undergoing colorectal surgery – a systematic review. *Dan Med J.* 2015;62(4):1-6.
196. Steinmetz J, Holm-Knudsen R, Eriksen K, Marxen D, Rasmussen L. Quality differences in postoperative sleep between propofol-remifentaniol and sevoflurane anesthesia in infants. *Anesth Analg.* 2007;104(4):779-783. doi:10.1213/01.ane.0000255694.00651.5b.
197. Dispersyn G, Touitou Y, Coste O, et al. *Desynchronization of Daily Rest-Activity Rhythm in the Days Following Light Propofol Anesthesia for Colonoscopy.* Vol 85. 2009. doi:10.1038/clpt.2008.179.
198. Sanjuán Villarreal T. *Valoración del insomnio, somnolencia diurna y fatiga inducida por anestesia* [Tesina]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2011. [https://ddd.uab.cat/pub/trerepro/2013/hdl\\_2072\\_209948/TR\\_SanjuanVillarreal.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/trerepro/2013/hdl_2072_209948/TR_SanjuanVillarreal.pdf).
199. Schröder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-1328.
200. Ministerio de Empleo y Seguridad Social-Gobierno de España. VVAA.Memoria Económico Financiera de la Seguridad Social. 2014. [http://www.seg-social.es/Internet\\_1/Estadistica/PresupuestosyEstudi47977/InformesEconomicos/MemEcoFinGest/index.htm](http://www.seg-social.es/Internet_1/Estadistica/PresupuestosyEstudi47977/InformesEconomicos/MemEcoFinGest/index.htm). Acceso 23 de septiembre de 2015.
201. Deem S, Pearl R, Gill H, Freiha F. Urología. En: Jaffe R, Samuels S, eds. *Anestesia Con Procedimientos En El Quirófano.* Madrid: Marban; 2006:727.
202. Valverde M, et al. Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER2000 (resumen). *Rev Esp Reum.* 2000;27:157.

203. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London fibromyalgia epidemiology study: Comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. *J Rheumatol*. 1999;26(7):1577-1585.
204. Duran J, et al. Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas- Hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(4):5-6. doi:10.1016/S0300-2896(05)70749-3.
205. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163(3 I):685-689. doi:10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
206. MSSSI (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad). Gobierno de España. Encuesta nacional de salud 2011-2012. 2011:2011. <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/infSNS2012.pdf>.
207. Sabaté S, Gomar C, Canet J, Castillo J, Villalonga a. Encuesta sobre las técnicas anestésicas utilizadas en Cataluña: Resultado del análisis de 23.136 anestésias (Estudio ANESCAT 2003). *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2008;55(3):151-159. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0034-9356(08)70533-4.
208. Yañez-Cortés F. Optimización y racionalización de fármacos en anestesia para cirugía ambulatoria. *Rev Mex Anesthesiol*. 2012;35:100-107.
209. Gögenur I, Ocak U, Altunpinar Ö, Middleton B, Skene DJ, Rosenberg J. Disturbances in melatonin, cortisol and core body temperature rhythms after major surgery. *World J Surg*. 2007;31(2):290-298. doi:10.1007/s00268-006-0256-5.
210. Cronin a J, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Postoperative sleep disturbance: influences of opioids and pain in humans. *Sleep*. 2001;24(1):39-44.
211. Erro Aguirre M. El sueño en el anciano. En: Velayos J, ed. *Medicina Del Sueño: Enfoque Multidisciplinario*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009:79-88.
212. González González A, García Sánchez-Elvira J. El sueño en la mujer. En: Velayos J, ed. *Medicina Del Sueño: Enfoque Multidisciplinario*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009:89-100.
213. Gállego Pérez-Larraya J, Toledo JB, Urrestarazu E, Iriarte J. Clasificación de los trastornos del sueño. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(1):19-36.
214. Linden-Castro E, Pelayo-Nieto M, Alias-Melgar A, et al. Psychological impact on patients that undergo transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate and are diagnosed with prostate cancer. *Rev Mex Urol*. 2014;74(6):351-354.