

RESUMEN DE RESULTADOS

FECHA 16/04/2020

FPS-CES-2017-01

Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

La información de este documento es confidencial y es propiedad de la Fundación Progreso y Salud. Por tanto, la información no debe ser divulgada, publicada, revelada o transferida de cualquier otro modo a una tercera parte, en ninguna forma, sin consentimiento por escrito de la Fundación Progreso y Salud. Sin embargo, este documento puede ser revelado a los investigadores participantes, Autoridades Sanitarias competentes y correspondientes Comités Éticos bajo la condición de que respeten su naturaleza confidencial.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ● APROBACIÓN DEL DOCUMENTO..... | 3 |
| ● ABREVIATURAS..... | 4 |
| ● INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO..... | 4 |
| ● SUJETOS DEL ESTUDIO..... | 12 |
| ● FARMACOVIGILANCIA Y VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD..... | 18 |
| ● RESULTADOS..... | 19 |
| ● INFORMACIÓN ADICIONAL..... | 20 |

APROBACIÓN DEL DOCUMENTO

| | Elaborado por: | Elaborado por: | Revisado por: | Aprobado por: |
|-------------------------|---|--------------------------------------|---|-------------------------------|
| Firma /Fecha | | | | |
| Nombre | Paula Callejo García | Francisco Javier Arroyo Fernández | Marta Reboredo Ares | Gonzalo Balbontín Casillas |
| Cargo | TÉCNICO DE GESTIÓN Y MONITORIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS | INVESTIGADOR COORDINADOR | DIRECTORA DEL ÁREA DE GESTIÓN DE PROYECTOS | DIRECTOR GERENTE |

ABREVIATURAS

- **AA:** Acontecimientos Adversos
- **AAG:** Acontecimientos Adversos Graves
- **RA:** Reacciones Adversas
- **RAG:** Reacciones Adversas Graves
- **RAGI:** Reacciones Adversas Graves e Inesperadas

1. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO

| IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | |
|--|--|
| Título del estudio: | Efectos del sufentanilo y la morfina junto a bupivacaina hiperbárica en la anestesia espinal para cesárea electiva |
| Código del protocolo: | FPS-CES-2017-01 |
| EudraCT (si aplica): | 2017-001430-25 |
| Tipo de estudio: | Ensayo clínico |
| Medicamentos/productos sanitarios en investigación: | Sufentanilo y Morfina |

| INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO | |
|--|--|
| CEI: | CEIm Provincial de Cádiz. |
| Objetivo principal del estudio: | Evaluar en anestesia espinal para cesárea electiva qué asociación de bupivacaina hiperbárica 0,5% (0,06 mg cm ⁻¹ de altura) más opioide, sufentanilo (5 mcg) o morfina (0,1mg) presenta un tiempo más prolongado para que la paciente se auto administre un primer bolo analgésico de morfina intravenosa. |
| Diseño general del estudio: | Se propone la realización de un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, en gestantes que se van a intervenir quirúrgicamente de cesárea electiva mediante anestesia subaracnoidea con bupivacaina hiperbárica 0,5 % (0,06 mg cm ⁻¹ de altura) asociada a sufentanilo (5mcg) o morfina (0,01mg). |
| Antecedentes científicos del estudio: | Las cesáreas son cirugías realizadas frecuentemente en los hospitales de España, de Europa y de otros países desarrollados del mundo, aunque en países menos desarrollados, esta práctica es menos frecuente. Su número se ha incrementado progresivamente en los últimos años como consecuencia del uso cada vez más extendido de la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo del parto, la reducción de la formación obstétrica en los partos vaginales, la presentación de partos de nalgas no atendidos por vía vaginal, la elección materna del tipo de parto tras una cesárea anterior y el aumento de demandas por parte del usuario. En un estudio que incluía a 121 países de todo el mundo, la |

evolución de la tasa de cesáreas en los años comprendidos entre 1990 y 2014 es claramente ascendente. Latino América y el Caribe son las regiones con mayores cifras de aumento, pasando del 19,4% al 42,2%, seguido de Norte América del 10% al 32%. En Europa se incrementa del 13,8% al 25%.

Por otro lado, la cirugía de la cesárea es un procedimiento quirúrgico no exento de riesgos para la vida de la madre y del recién nacido, que además origina un dolor de moderada a severa intensidad durante el periodo postoperatorio. Por tanto, proporcionar a estas pacientes una anestesia de calidad exige una labor de alto rigor profesional. Además, durante el postparto, un correcto control del dolor resulta crucial, ya que las mujeres con dolor agudo postoperatorio mal controlado, pueden desencadenar posiciones antiálgicas o cambios endocrinos por el estrés, con liberación de hormonas que repercuten en la lactancia, e incluso en la aparición de dolor crónico con afectación para su futura vida cotidiana.

Antiguamente la anestesia general era el método elegido para las mujeres que se tenían que someter a una cesárea, independiente de que se tratase de una situación urgente o electiva, pero progresivamente la anestesia neuroaxial, salvo excepciones en las que es necesario la anestesia general, se ha ido consolidando como un método más seguro, consiguiendo disminuir la morbilidad materna y fetal.

Los anestésicos locales forman la piedra angular de los fármacos usados para la anestesia del neuroeje. En las cesáreas, la bupivacaína resulta ser de los más empleados. No obstante, el uso aislado de este fármaco, sin adyuvantes como pueden ser los opioides, se relaciona con un conjunto de desventajas: inicio de acción más lento y duración más corta, surgiendo la posibilidad de dejar a la paciente desprotegida anestésicamente ante una cirugía urgente o prolongada; mayor presentación de náuseas en el intraoperatorio como consecuencia de la manipulación uterina y peritoneal, y mayor compromiso del flujo útero-placentario ante el bloqueo del sistema nervioso autónomo, por la necesidad de utilizar dosis más altas de anestésicos locales para anestesiar la región anatómica de la cirugía.

A partir de 1979 y tras el descubrimiento de los receptores opioides en el cerebro y en la médula espinal, la asociación de opioides más anestésicos locales para la anestesia neuroaxial se ha extendido como una práctica común y efectiva. Permiten disminuir las dosis de anestésicos locales mitigando los efectos secundarios del bloqueo simpático, con una menor repercusión hemodinámica sobre la madre y el flujo uteroplacentario y además, ofrecen una mejor calidad anestésica intraoperatoria y del control del dolor agudo postoperatorio. No obstante, presentan algunos efectos secundarios

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>tales como como la retención urinaria, las náuseas y los vómitos postoperatorios, el prurito, la sedación y la depresión respiratoria.</p> <p>La morfina es un opioide hidrofílico, con pequeño volumen de distribución y lento aclaramiento en el espacio subaracnoideo. Tiene la ventaja de proporcionar un efecto prolongado, pero el inconveniente de un inicio de acción lento y una posible migración rostral hacia centros nerviosos superiores desencadenando insuficiencia respiratoria. Por el contrario, los opioides lipofílicos como el sufentanilo o el fentanilo se caracterizan por presentar un tiempo de inicio más rápido y un menor riesgo de depresión respiratoria, pero con una duración analgésica más corta.</p> <p>Existen trabajos que indican que las dosis de opioides lipofílicos que podrían proporcionar una analgesia efectiva con un mínimo de efectos secundarios se encuentran entre 10 y 25 mcg para el fentanilo y 2,5-5 mcg para el sufentanilo, y para los hidrofílicos como la morfina, 0,1mg. Además, existen estudios que comparan entre sí estos fármacos asociados a la bupivacaína para cesáreas programadas. Por ejemplo, Bozdogan Ozyilkan N et al concluyen que el sufentanilo en comparación con el fentanilo presenta un inicio de acción más rápido, una mayor analgesia postquirúrgica y el inconveniente de más aparición de prurito. La repercusión hemodinámica materna resulta ser similar y no se hallan repercusiones nocivas de afectación neonatal. Karaman S et al, comparan el uso de fentanilo respecto al de morfina, y sufentanilo respecto al de morfina. Concluyen que los tiempos de inicio de acción anestésica son similares mientras que los de duración analgésica son mayores para los grupos de la morfina. La presencia de efectos secundarios fue similar en estos grupos y tampoco se encontraron efectos secundarios nocivos sobre los recién nacidos.</p> <p>Poping DM et al, en un meta-análisis publicado en el 2013, destacan que actualmente no se conoce cuál es la mejor combinación de opioide más anestésico local para realizar anestesia espinal en cesáreas.</p> |
| Justificación del estudio: | <p>Se trata de una cirugía muy prevalente, que marcha en ascenso progresivo, con el conocimiento de que la asociación de opioides a los anestésicos locales es eficaz y segura en la anestesia espinal de mujeres sometidas a cesáreas, a pesar de los efectos secundarios que presentan. Braga et al, realizaron estudios comparativos entre distintos opioides como adyuvantes de la bupivacaína en anestesia espinal para cesárea. Encontraron diferencias entre el uso de los mismos, no obstante, son necesarios más estudios que recomienden la combinación más efectiva y segura para este tipo de cirugía.</p> |
| Duración del estudio: | 15 meses: 28/marzo/2018 – 28/julio/2019. |
| Duración del seguimiento: | 40 semanas |
| Nº de sujetos previstos: | 66 sujetos. |

| | |
|---|--|
| Centro participante: | Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz) |
| Breve explicación del tratamiento experimental: | <ul style="list-style-type: none"> - Bupivacaína hiperbárica 0,5%. Ampollas de 5 ml + Sufentanilo. Ampollas de 2 ml con 10 mcg. - Bupivacaína hiperbárica 0,5%. Ampollas de 5 ml + Morfina. Ampollas de 1 ml con 1mg. |
| Métodos estadísticos empleados para la consecución de los objetivos: | <p>Se incluirán pacientes gestantes que se van a intervenir quirúrgicamente de cesárea electiva mediante anestesia subaracnoidea con bupivacaína hiperbárica 0,5 % (0,06 mg cm-1 de altura) asociada a sufentanilo (5mcg) o morfina (0,01mg).</p> <p>Para el cálculo del tamaño muestral se han tenido en cuenta los resultados de estudios Dahlgren G et al⁷ Culebras X et al 25. En uno de ellos, la duración de la analgesia posoperatoria fue de 271 +/- 66 min tras 5 mcg de sufentanilo intratecal y 585 +/- 446 min tras 0,1 mg de morfina intratecal, hasta que se auto administraron el primer bolo analgésico. Son necesarios al menos 27 pacientes por cada grupo para demostrar una diferencia mayor del 50% en el tiempo de duración de analgesia posoperatoria, con un error del tipo I = 0,05 y del tipo II = 0,1. Por tanto, consideraremos la introducción de 33 pacientes por cada rama, tratando de compensar las posibles pérdidas de pacientes durante el transcurso del estudio para poder mantener su potencia estadística.</p> <p>Todos los resultados serán registrados en una ficha personal e introducidos en una base de datos creada por el programa estadístico Statistcal Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15.0 para Windows XP.</p> <p>En la descripción de la muestra se usarán lo siguientes procedimientos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Para las variables cuantitativas se efectuará cálculos de localización central y de dispersión. Además, también se realizarán representaciones gráficas para facilitar el análisis visual con diagrama de barras, histogramas y/o polígono de frecuencias. 2. Para las variables cualitativas se representarán sus datos en forma de porcentajes o frecuencias. 3. Para la comparación de la efectividad de los tratamientos se realizará un análisis según intención de tratar. Cuando la variable dependiente es cuantitativa presentaremos las medias de cada grupo de tratamiento, calculando la significación de la diferencia entre ambos mediante la t de Student-Fisher o mediante la U de Mann-Whitney en aquellas que no sigan una distribución normal. Para la |

| | |
|--|---|
| | comparación de variables dependientes cualitativas las comparaciones se realizarán mediante el cálculo del RR de una complicación o efecto en el grupo del medicamento A comparado con el grupo del medicamento B. Se presentará los intervalos de confianza y la significación estadística calculada con el test de la Chi-Cuadrado. |
|--|---|

| DATOS DEL PROMOTOR | |
|---|---|
| FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD | |
| Dirección: | Avda. Américo Vespucio 15, edificio S-2 41092 – Isla de La Cartuja (Sevilla) |
| Teléfono: | +34 955 04 04 50 |
| Fax: | +34 955 04 04 57 |

| FECHAS RELEVANTES | |
|---|------------------|
| Fecha de dictamen favorable: | 2 noviembre 2017 |
| Fecha de autorización de la AEMPS: | 7 noviembre 2017 |
| Fecha notificación primer sujeto incluido: | 10 de abril 2018 |
| Fecha finalización del estudio: | 28 de julio 2019 |

2. SUJETOS DEL ESTUDIO

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|--|--|
| Pacientes de al menos 18 años. | Gestantes que rechacen la técnica espinal. |
| Pacientes de al menos 36 semanas de gestación. | Pacientes con contraindicación para anestesia espinal. |
| Pacientes programadas para cesárea no urgente. | Pacientes con clasificación ASA>II. |
| Pacientes catalogadas en el estado físico de la “American Society Anesthesiologists” (ASA) como grado I-II, y sin condiciones patológicas fetales importantes. | Pacientes con embarazo múltiple. |
| Pacientes que firma del consentimiento informado que les permita formar parte del estudio. | Pacientes con tres o más cesáreas previas, |
| | Pacientes con IMC mayor o igual a 40 kg/m2. |
| | Barrera lingüística. |
| | Pacientes que presenten pre-eclampsia. |
| | Pacientes con historia de dolor crónico. |
| | Pacientes con historia de enfermedades psiquiátricas o de abuso de drogas. |

| | |
|--|---|
| | Pacientes con alergia a alguno de los fármacos empleados en el estudio. |
|--|---|

| SUJETOS | NÚMERO | COMENTARIOS |
|----------------------------------|--------|---|
| Seleccionados: | 65 | Análisis por intención de tratar. |
| Fallos de selección: | 1 | En un sujeto no se pudo realizar el procedimiento descrito en el protocolo por lo que el sujeto finalmente no se incluyó en el estudio. |
| Incluidos (Firma del CI): | 66 | |
| Retiradas: | 0 | |
| Pérdidas de seguimiento: | 0 | |
| Finalizan seguimiento: | 65 | |

SUJETOS SELECCIONADOS

| CÓDIGO DEL SUJETO | MEDICACIÓN/PRODUCTO SANITARIO ASIGNADO | EDAD | GÉNERO |
|-------------------|--|------|--------|
| HPM-01 | Morfina | 38 | Mujer |
| HPM-02 | Sufentanilo | 40 | Mujer |
| HPM-03 | Sufentanilo | 35 | Mujer |
| HPM-04 | Morfina | 37 | Mujer |
| HPM-05 | Sufentanilo | 37 | Mujer |
| HPM-06 | Sufentanilo | 38 | Mujer |
| HPM-08 | Sufentanilo | 27 | Mujer |
| HPM-09 | Sufentanilo | 38 | Mujer |
| HPM-10 | Sufentanilo | 31 | Mujer |
| HPM-11 | Sufentanilo | 41 | Mujer |
| HPM-12 | Morfina | 31 | Mujer |
| HPM-13 | Morfina | 36 | Mujer |
| HPM-14 | Morfina | 37 | Mujer |
| HPM-15 | Sufentanilo | 35 | Mujer |
| HPM-16 | Morfina | 33 | Mujer |
| HPM-17 | Sufentanilo | 35 | Mujer |
| HPM-18 | Morfina | 35 | Mujer |

| | | | |
|--------|-------------|----|-------|
| HPM-19 | Sufentanilo | 40 | Mujer |
| HPM-20 | Morfina | 32 | Mujer |
| HPM-21 | Morfina | 36 | Mujer |
| HPM-22 | Morfina | 29 | Mujer |
| HPM-23 | Sufentanilo | 31 | Mujer |
| HPM-24 | Morfina | 38 | Mujer |
| HPM-25 | Sufentanilo | 29 | Mujer |
| HPM-26 | Sufentanilo | 34 | Mujer |
| HPM-27 | Sufentanilo | 40 | Mujer |
| HPM-28 | Morfina | 28 | Mujer |
| HPM-29 | Morfina | 31 | Mujer |
| HPM-30 | Morfina | 25 | Mujer |
| HPM-31 | Morfina | 38 | Mujer |
| HPM-32 | Sufentanilo | 40 | Mujer |
| HPM-33 | Sufentanilo | 42 | Mujer |
| HPM-34 | Morfina | 35 | Mujer |
| HPM-35 | Morfina | 42 | Mujer |
| HPM-36 | Morfina | 26 | Mujer |
| HPM-37 | Sufentanilo | 35 | Mujer |
| HPM-38 | Morfina | 25 | Mujer |
| HPM-39 | Sufentanilo | 29 | Mujer |
| HPM-40 | Morfina | 38 | Mujer |
| HPM-41 | Sufentanilo | 34 | Mujer |
| HPM-42 | Morfina | 36 | Mujer |
| HPM-43 | Sufentanilo | 43 | Mujer |
| HPM-44 | Sufentanilo | 43 | Mujer |
| HPM-45 | Morfina | 30 | Mujer |
| HPM-46 | Morfina | 47 | Mujer |
| HPM-47 | Sufentanilo | 39 | Mujer |
| HPM-48 | Sufentanilo | 43 | Mujer |
| HPM-49 | Sufentanilo | 25 | Mujer |
| HPM-50 | Morfina | 32 | Mujer |

| | | | |
|--------|-------------|----|-------|
| HPM-51 | Morfina | 29 | Mujer |
| HPM-52 | Morfina | 42 | Mujer |
| HPM-53 | Sufentanilo | 27 | Mujer |
| HPM-54 | Sufentanilo | 30 | Mujer |
| HPM-55 | Morfina | 34 | Mujer |
| HPM-56 | Sufentanilo | 32 | Mujer |
| HPM-57 | Sufentanilo | 35 | Mujer |
| HPM-58 | Morfina | 38 | Mujer |
| HPM-59 | Sufentanilo | 31 | Mujer |
| HPM-60 | Morfina | 36 | Mujer |
| HPM-61 | Sufentanilo | 40 | Mujer |
| HPM-62 | Sufentanilo | 38 | Mujer |
| HPM-63 | Morfina | 42 | Mujer |
| HPM-64 | Morfina | 33 | Mujer |
| HPM-65 | Sufentanilo | 28 | Mujer |
| HPM-66 | Morfina | 35 | Mujer |

3. FARMACOVIGILANCIA Y VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD

| TIPO | NÚMERO DE EVENTOS | COMENTARIOS |
|---|-------------------|--|
| AA registrados: | 25 | Según el protocolo de estudio se notifica al promotor únicamente aquellos acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento; los que concluyan con la muerte del sujeto participante, o aquellos eventos que ponen en peligro su vida. La mayoría de los AA registrados, están compuestos por prurito, náuseas y vómitos. |
| AAG registrados: | 0 | |
| RA registrados: | 0 | |
| RAG registrados: | 0 | |
| RAGI registrados: | 0 | |
| Notificaciones a las autoridades sanitarias: | 0 | |

INFORMACIÓN SOBRE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

NO SE HAN PRODUCIDO ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES DURANTE EL ESTUDIO

4. RESULTADOS

| FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS | |
|--|--|
| FECHA PREVISTA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO | JULIO 2019 |
| FECHA DE ANÁLISIS INTERMEDIOS DE DATOS | EN ESTE ESTUDIO NO SE HA REALIZADO ANÁLISIS INTERMEDIO |
| ESTADO DEL ANÁLISIS | DEFINITIVO |

| RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO | | | | | |
|--|----------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| RESULTADOS: | | | | | |
| <p>Del total de 66 pacientes incluidas, se distribuyeron de forma aleatoria dos grupos de 33 pacientes cada uno. En el grupo sufentanilo no hubo ninguna pérdida y en el grupo morfina hubo una pérdida por un error de inclusión al no seguir las pautas que establecía el protocolo, quedando por tanto 33 pacientes en grupo morfina y 32 pacientes en el grupo sufentanilo. Ambos grupos fueron comparables al observar que las variables antropométricas, las características obstétricas y la duración de la cirugía no presentaban diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).</p> | | | | | |
| Tabla 1. Variables antropométricas, las características obstétricas y la duración de la cirugía | | | | | |
| Variables cuantitativas | Grupo Morfina (n=28) | | Grupo Sufentanilo (n=29) | | Valor p. Diferencia entre grupos (error alfa) |
| | Media | Desviación Típica (+/-) | Media | Desviación Típica (+/-) | |
| Edad | 31,39 | 4,51 | 32,14 | 5,21 | 0,60 |
| Talla | 161,39 | 4,41 | 160,83 | 5,80 | 0,68 |
| Peso | 77,18 | 11,66 | 80,52 | 13,31 | 0,20 |
| IMC (kg/m²) | 29,52 | 4,04 | 31,01 | 4,54 | 0,20 |
| Nº semanas gestación | 38,71 | 0,76 | 38,48 | 0,82 | 0,28 |
| Variables cualitativas | | Grupo Morfina (n=28) | Grupo Sufentanilo (n=29) | | |
| Grado de obesidad | - No Obesidad | 14 (50,00%) | 14 (48,3%) | | |
| | - Obesidad Grado I | 11 (39,3%) | 8 (27,6%) | | |
| | - Obesidad Grado II | 3 (10,7%) | 7 (24,1%) | | |
| ASA | - ASA 1 | 0 | 0 | | |
| | - ASA 2 | 28 (100%) | 29 (100%) | | |
| | - ASA 3 | 0 | 0 | | |
| | - ASA 4 | 0 | 0 | | |
| Motivo de la indicación de cesárea | - Transversa | 0 | 2 (6,9%) | | |
| | - Podálica | 7 (25,00%) | 6 (20,7%) | | |
| | - Nalgas | 9 (32,1%) | 1 (3,4%) | | |
| | - Cesárea previa | 10 (35,7%) | 18 (62,1%) | | |
| | - DPC | 1 (3,6%) | 0 (0%) | | |

| | - | Placenta previa | 1 (3,6%) | 2 (6,9%) | |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| Variable tiempo quirúrgico | Grupo Morfina (n=28) | | Grupo Sufentanilo (n=29) | | Valor p. Diferencia entre grupos (error alfa) |
| | Media | Desviación Típica (+/-) | Media | Desviación Típica (+/-) | |
| Tiempo quirúrgico (minutos) | 47,86 | 12,18 | 51,90 | 14,17 | 0,25 |

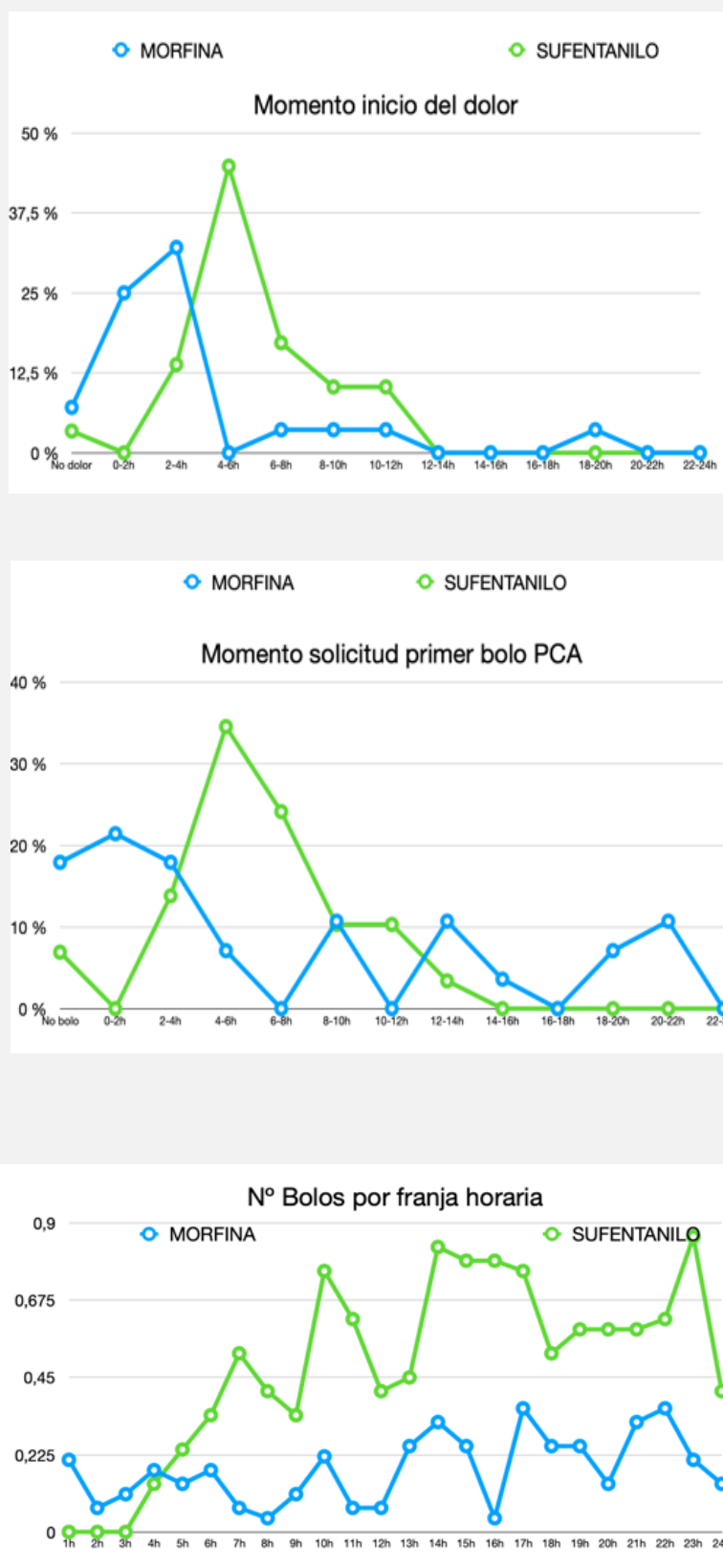
Durante el curso intraoperatorio apareció más dolor en el grupo de pacientes que recibió morfina que aquellas a las que se le administró sufentanilo, específicamente durante las fases tardías de la cirugía: en la manipulación útero peritoneal ($p=0.03$) y en el cierre de la pared abdominal ($p=0.02$) (Tabla 2).

Tabla 2. Dolor durante curso intraoperatorio

| Variables relacionadas con el dolor intraoperatorio | | Grupo Morfina (n=28) | Grupo Sufentanilo (n=29) | Valor p |
|---|----------------|----------------------|--------------------------|---------|
| EVA Incisión cutánea | No dolor | 26 (92,9%) | 29 (100%) | 0,15 |
| | Dolor leve | 2 (7,1%) | 0 (0%) | |
| | Dolor moderado | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| | Dolor severo | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| EVA Incisión y desgarro uterino | No dolor | 21 (75%) | 27 (93,1%) | 0,06 |
| | Dolor leve | 7 (25%) | 2 (6,9%) | |
| | Dolor moderado | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| | Dolor severo | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| EVA Manipulación útero-peritoneal | No dolor | 20 (71,4%) | 27 (93,1%) | 0,03 |
| | Dolor leve | 7 (25%) | 2 (6,9%) | |
| | Dolor moderado | 1 (3,6%) | 0 (0%) | |
| | Dolor severo | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| EVA Cierre pared abdominal y cutánea | No dolor | 19 (67,9%) | 27 (93,1%) | 0,02 |
| | Dolor leve | 7 (25%) | 2 (6,9%) | |
| | Dolor moderado | 2 (7,1%) | 0 (0%) | |
| | Dolor severo | 0 (0%) | 0 (0%) | |

Durante el curso postoperatorio, el inicio del dolor en el grupo de sufentanilo fue más tardío que en el de morfina, sobre las 6-12 horas ($p=0.02$), pero más intenso en el grupo sufentanilo una vez instaurado, con más consumo de morfina en el grupo sufentanilo en las primeras 24 horas ($p<0.001$) incrementando su consumo principalmente desde la 7 horas en adelante hasta alcanzar las 24 horas (Figura 1) y con un grado de satisfacción analgésica mayor con morfina que con sufentanilo ($p<0.001$).

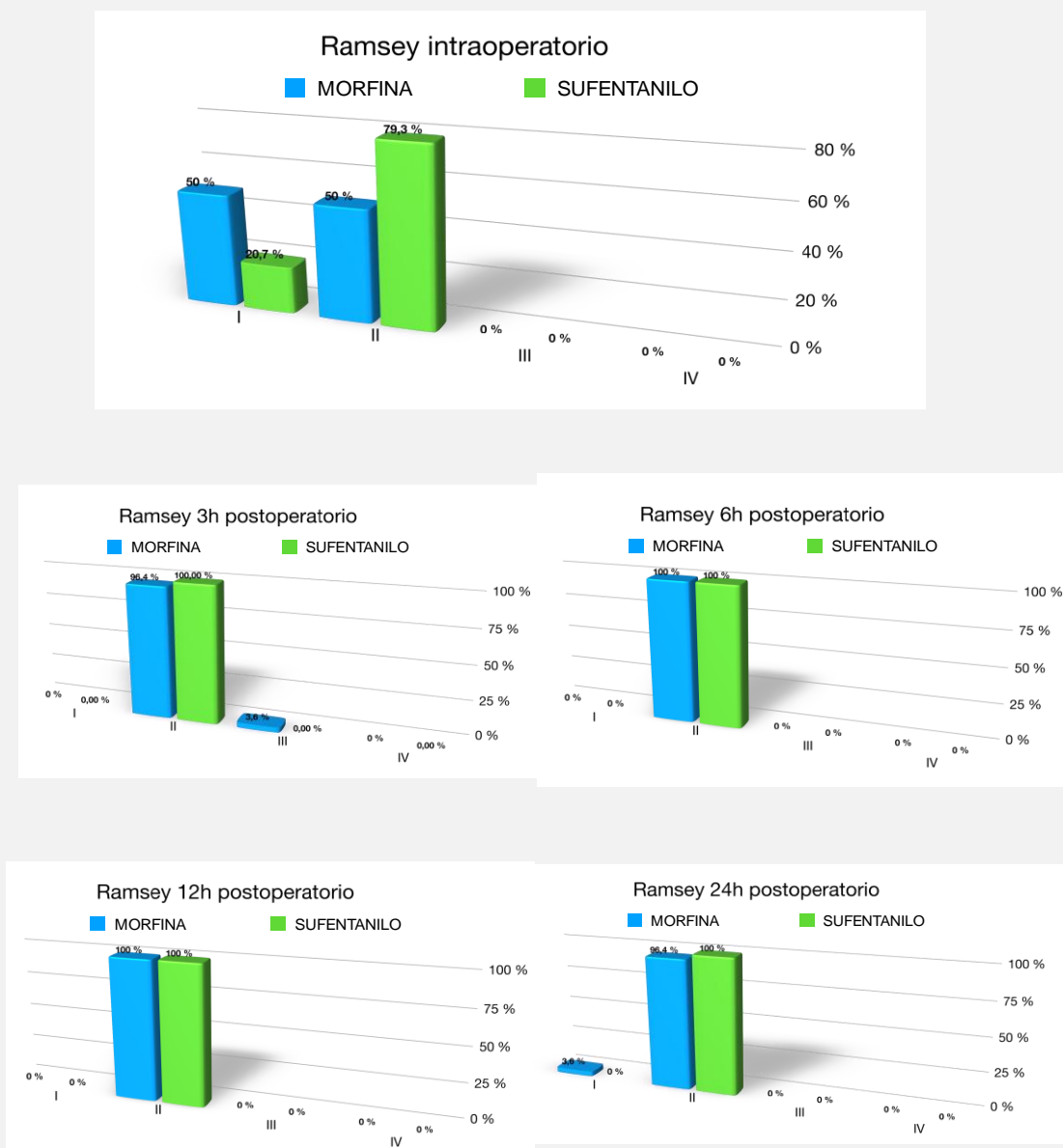
Figura 1. Inicio del dolor, solicitud del primer bolo y nº de bolos por franja horaria.



Respecto a las variables relacionadas con la monitorización hemodinámica no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El grado de agitación valorado mediante escala de Ramsey fue

mayor en el grupo morfina respecto al sufentanilo ($p=0.02$) durante el intraoperatorio, sin embargo, durante el resto de las siguientes 24 horas, no hubo diferencias significativas y en ningún momento surgió un nivel de sedación importante o de depresión respiratoria en alguno de los grupos (Figura 2).

Figura 2. Escala de Ramsey



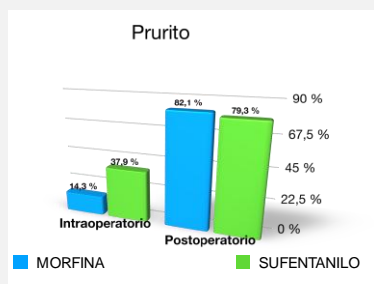
Durante el intraoperatorio y el postoperatorio las náuseas fueron más frecuentes en el grupo morfina que en el grupo sufentanilo ($p=0.04$), con mayores necesidades de antieméticos en el grupo morfina que en el grupo sufentanilo ($p=0.02$).

Tabla 3. Náuseas y vómitos. Necesidad de antieméticos.

| Variable | | | Grupo Morfina (n=28) | Grupo Sufentanilo (n=29) | Valor p |
|--------------------------|-----------------|----|----------------------|--------------------------|---------|
| Náuseas | Intraoperatorio | Sí | 16 (57,1%) | 9 (31%) | 0,04 |
| | | No | 12 (42,9%) | 20 (69%) | |
| | Postoperatorio | Sí | 8 (28,6%) | 0 (0%) | 0,002 |
| | | No | 20 (71,4%) | 29 (100%) | |
| Vómitos | Intraoperatorio | Sí | 3 (10,7%) | 2 (6,9%) | 0,61 |
| | | No | 25 (89,3%) | 27 (93,1%) | |
| | Postoperatorio | Sí | 3 (10,7%) | 0 (0%) | 0,07 |
| | | No | 25 (89,3%) | 29 (100%) | |
| Necesidad de ondansetrón | Intraoperatorio | Sí | 15 (53,6%) | 7 (24,1%) | 0,02 |
| | | No | 13 (46,4%) | 22 (75,9%) | |
| | Postoperatorio | Sí | 7 (25%) | 0 (0%) | 0,004 |
| | | No | 21 (75%) | 29 (100%) | |

La intensidad máxima de prurito alcanzada en ambas series durante toda la fase de seguimiento fue leve, siendo más frecuente en el grupo sufentanilo que en el grupo morfina durante el intraoperatorio ($p=0.04$), sin embargo, no lo fue durante el postoperatorio (Figura 3).

Figura 3. Prurito.



Respecto a la sudoración y los temblores, no se encontraron diferencias entre ambos grupos y no hubo ningún globo vesical tras retirar el catéter vesical pasadas las 24 horas de finalizar la cirugía. Ninguna de las pacientes de ambos grupos padeció complicaciones relacionadas con la técnica de punción espinal durante el postoperatorio en las primeras 24 horas, relacionadas con alteraciones sensitivo-motoras o de cefaleas. En ambas series el Apgar del recién nacido al minuto 1 y al minuto 5, fueron próximos a 9 puntos y 10 puntos y en los valores gasométricos recogidos del pH de la sangre venosa del cordón umbilical, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La recuperación materna fue similar en ambos grupos, en la sedestación, en la deambulaci3n de las primeras 24 horas, en los días de ingreso hospitalarios y en el nivel de hemoglobina postoperatoria.

CONCLUSIONES:

- La morfina y el sufentanilo intratecal son eficaces y seguros en la técnica espinal para cesárea porque consiguen mejorar la analgesia con un buen perfil de seguridad.
- El sufentanilo intratecal proporciona una mejor analgesia intraoperatoria que la morfina intratecal durante la cesárea, concretamente durante las fases finales correspondientes a la manipulación útero-peritoneal y al cierre de la pared abdominal.
- La morfina intratecal tiene un inicio del dolor más precoz que el sufentanilo intratecal durante el postoperatorio de la cesárea, sin embargo, presenta menor intensidad de dolor una vez instaurado, con mayor satisfacción analgésica y menor requerimiento analgésico durante las primeras 24 horas del postoperatorio
- La morfina intratecal se relaciona con mayor agitación, más náuseas y menos prurito que el sufentanilo intratecal durante el intraoperatorio de la cesárea.
- La morfina intratecal se relaciona con más náuseas que el sufentanilo intratecal durante el postoperatorio de la cesárea. La morfina intratecal y el sufentanilo intratecal durante el postoperatorio de la cesárea producen ambos un prurito de intensidad leve, con la particularidad de que con el sufentanilo sucede durante las primeras 12 horas y con la morfina durante las primeras 24 horas. No existen diferencias en la repercusión hemodinámica, en las complicaciones asociadas a la técnica espinal, en el bienestar del recién nacido y en la recuperación de la madre al comparar la adición de morfina o sufentanilo intratecal junto al anestésico local durante la técnica espinal para cesárea.

5. INFORMACIÓN ADICIONAL

| DESVIACIONES DEL PROTOCOLO | | | |
|----------------------------|------------------|-------------|------------|
| CENTRO | CÓDIGO SUJETO | DESCRIPCIÓN | RESOLUCIÓN |

| | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|---|---|
| Hospital Universitario Puerta del Mar | HPM-01-HPM-25 | No registro de variables del CRD de los sujetos desde HPM-01 a HPM-25 especificadas en el estudio, las cuales están incluidas en las variables secundarias y en los objetivos secundarios descritos en el protocolo del ensayo clínico. | <p>Como acciones correctivas:</p> <p>El monitor recuerda al equipo investigador la necesidad de registrar todas las variables cumpliendo lo especificado en el protocolo.</p> <p>Dado que no se trata de variables principales y, debido a la imposibilidad de que ciertas variables secundarias sean registradas durante el desarrollo del estudio, se gestionó una modificación sustancial para modificar las variables secundarias que, según el protocolo deben ser registradas. Así, se modificó el protocolo y CRD actuales del estudio.</p> |
| | Afecta a todos los sujetos | Se observa que en la historia clínica de las pacientes participantes no se indican los datos referentes a la hemodinámica antes y después de la incisión uterina. | <p>Como <u>acciones correctivas</u>:</p> <p>El monitor recuerda al equipo investigador la necesidad de cumplimentar todos los registros especificados en el protocolo de ensayo, a pesar de que no aporten una información relevante y no se tengan en cuenta en el análisis de resultados.</p> |
| | HPM-32 | Se produce una desviación respecto al periodo ventana entre visitas establecido en el protocolo. La tercera visita se realiza 15 minutos después de la hora máxima fijada, por lo tanto las mediciones se realizan con posterioridad a lo establecido, incurriendo en una desviación que deberá ser notificada. | <p>Como <u>acciones correctivas</u>:</p> <p>El monitor recuerda al equipo investigador la necesidad de respetar de forma exhaustiva los periodos ventana entre visitas descritos en el protocolo, dado que ello repercute directamente en el análisis posterior de la información recogida y por lo tanto, en la fiabilidad de los resultados alcanzados finalmente. De todos modos, se trata de un caso aislado que consideramos se debe en mayor medida a una cuestión logística, que al propio desarrollo del ensayo clínico, el cual se ciñe a la perfección a los tiempos recogidos en el protocolo.</p> |

| | | | |
|--|--------|--|--|
| | HPM-52 | <p>La monitora del estudio explica al investigador principal el error identificado y éste justifica el hecho sucedido aludiendo a que el día 06/03/2019, fecha de inclusión de la paciente, no vio el correo electrónico enviado al equipo investigador el 05/03/2019 por parte de la monitora del estudio, en el que se indicaba que a partir del 05/03/2019 la versión de HISCI vigente sería la V.4.</p> <p>La sujeto HPM-52 firma una versión anterior a la versión vigente de la hoja de información al sujeto y consentimiento informado (HISCI). Con fecha 05 de marzo de 2019, el CEIm provincial de Cádiz aprueba la modificación de la hoja de información al sujeto y consentimiento informado, por lo que a partir de dicha fecha, la versión vigente de HISCI es la V.4 de 20 de noviembre de 2018. La sujeto HPM-52 fue incluida el día 06/03/2019 por lo que debió firmar dicha versión. No obstante, la versión de HISCI que consta de esta paciente del estudio es la V.3</p> | <p>Dada la finalización del tratamiento y seguimiento de la paciente, resulta complejo que ésta pueda reconsentir, firmando la versión correcta. No obstante, se intentará en la medida de lo posible.</p> <p>Dado que el cambio de una versión a otra no implica consiste únicamente en clarificar que en el estudio va a realizarse una prueba de bienestar fetal no viéndose afectado el desarrollo o el procedimiento clínico objeto del presente ensayo, no se estima de gravedad el no disponer de la firma de la versión actualizada del HISCI, no suponiendo en ningún caso, la realización de pruebas o la medida de variables principales del estudio que la paciente desconociera</p> |
|--|--------|--|--|

| MODIFICACIONES SUSTANCIALES | |
|---|---|
| TIPO | BREVE DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN SUSTANCIAL |
| 1. Modificación del apartado 3.5 CENTRO EN EL QUE SE PREVÉ REALIZAR EL ENSAYO | Cambio en el centro de realización del ensayo por cambio de centro de trabajo del investigador principal. |
| 2. Modificación del apartado 5.4 OBJETIVOS | Debido a la logística del equipo investigador durante la realización del procedimiento de la cesárea (momento en el cual se evalúan ciertos parámetros del estudio) existe la imposibilidad de registrar ciertas variables secundarias en el acto quirúrgico. |

| | |
|---|--|
| | <p>Asimismo, durante la evaluación de la recuperación, en un primer momento se describieron variables que no dan una información valiosa al objeto del estudio en comparación con el coste que supone su registro.</p> <p>En cualquiera de los casos, ninguna de las variables eliminadas (PH del cordón umbilical, inicio de sedestación y capacidad de bipedestación de la paciente) atienden al objetivo principal del ensayo clínico, basado en el análisis del dolor, por lo que van a ser eliminadas del protocolo y del cuaderno de recogida de datos, evitando de este modo incumplimientos del protocolo al no estar siendo recogidas todas las variables descritas en el mismo.</p> <p>Como consecuencia, se eliminan igualmente los objetivos secundarios en los que se analizaban dichas variables.</p> |
| <p>3. Modificación del apartado 12.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS DE DATOS</p> | <p>Debido a la logística del equipo investigador durante la realización del procedimiento de la cesárea (momento en el cual se evalúan ciertos parámetros del estudio) existe la imposibilidad de registrar ciertas variables secundarias en el acto quirúrgico.</p> <p>Asimismo, durante la evaluación de la recuperación, en un primer momento se describieron variables que no dan una información valiosa al objeto del estudio en comparación con el coste que supone su registro.</p> <p>En cualquiera de los casos, ninguna de las variables eliminadas (PH del cordón umbilical, inicio de sedestación y capacidad de bipedestación de la paciente) atienden al objetivo principal del ensayo clínico, basado en el análisis del dolor, por lo que van a ser eliminadas del protocolo y del cuaderno de recogida de datos, evitando de este modo incumplimientos del protocolo al no estar siendo recogidas todas las variables descritas en el mismo.</p> |
| <p>4. Modificación del apartado 4.6. duración del ensayo</p> | <p>Van a variar las fechas concretas plasmadas para adaptarlas a la situación real, partiendo de la fecha de autorización del ensayo, que también fue posterior a lo previsto. La adaptación de la cronología nos permite tener una visión del ensayo más actualizada y presentar para su autorización la ampliación del plazo para llevar a cabo el reclutamiento de los sujetos participantes en el estudio en 5 meses.</p> |

| INTERRUPCIONES GLOBALES Y REANUDACIONES | | | |
|---|---------------------------|-------------------------------------|-------------|
| FECHA INTERRUPCIÓN | MOTIVO DE INTERRUPCIÓN | FECHA REANUDACIÓN, EN SU CASO | COMENTARIOS |
| NO PROCEDE | | | |