

Clínica Quirúrgica

Tema 1.1. Dolor agudo postoperatorio



Fernando Luis Hernández de la Fuente
José Manuel Rabanal Llevot

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO.

PARTICULARIDADES. MECANISMOS PERIFÉRICOS Y CENTRALES DEL DOLOR. MÉTODOS UTILIZADOS EN LA MEDIDA Y EVALUACIÓN DE LA EXPERIENCIA DOLOROSA. REPERCUSIÓN SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS. ACTORES DETERMINANTES Y FACILITADORES. FÁRMACOS Y TÉCNICAS ANALGÉSICAS

PARTICULARIDADES. MECANISMOS PERIFÉRICOS Y CENTRALES

El dolor es definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable como consecuencia de una lesión real o potencial de un órgano o tejido descrito en términos de dicha lesión. El dolor agudo postoperatorio es el resultado y la manifestación de una agresión quirúrgica.

El dolor agudo comprende cuatro fases:

- 1. Lesión tisular y liberación de mediadores químicos.**
- 2. Sensibilización periférica:** Debida a la liberación tisular de mediadores inflamatorios. Esto se traduce en una disminución del umbral de activación de los nociceptores. Las fibras A α y A β también participan en la transmisión de esta información. La expresión clínica de esta sensibilización conlleva la aparición de hiperalgesia en la zona dañada y alodinia.
- 3. Sensibilización central:** Sensibilización central (o plasticidad neuronal): La activación sostenida de nociceptores periféricos ligados a fibras C de pequeño calibre lleva a un aumento en la excitabilidad de las neuronas nociceptivas del asta posterior de medular. Asimismo, se produce una alteración del fenotipo de las neuronas sensoriales que inervan la zona inflamada, además de alteraciones en el metabolismo y en las estructuras neuronales. Todo esto da lugar a la aparición de hiperalgesia secundaria en zonas no afectadas, con aumento de la sensibilidad frente a estímulos mecánicos dañinos y a la aparición de alodinia. Este hecho está relacionado con que las fibras tipo A β , que transmiten señales no dolorosas (tacto, presión, vibración), realicen una codificación errónea de la información debido al aumento de excitabilidad de las neuronas del asta posterior, dando lugar a malinterpretación de sensaciones normales. Los receptores NMDA están muy involucrados en la hiperalgesia central.

4. Cese de la estimulación.

La cirugía produce lesiones tisulares con la consiguiente liberación de histamina y mediadores inflamatorios dando lugar a la activación de nociceptores periféricos, los cuáles traducen el estímulo nocivo y lo transmiten por las fibras nerviosas A δ y C hasta las astas posteriores de la médula espinal, donde se produce la integración de la nocicepción periférica y las aferencias moduladoras descendentes. Algunos impulsos pasan hasta las astas anteriores y anterolaterales para iniciar respuestas reflejas segmentarias (espasmos de la musculatura lisa y de la musculatura esquelética, vasoespasmo arteriolar) y otros son transmitidos a centros más altos a través de los tractos espinotalámicos y espinoreticulares, donde producen respuestas suprasegmentarias (hiperventilación, aumento del tono simpático, hiperactividad endocrino-metabólica) y corticales (respuestas físicas como la inmovilidad, y psicológicas como la ansiedad y la depresión) que dan lugar a la percepción y al componente afectivo del dolor.

El dolor postquirúrgico puede ser:

Dolor inflamatorio/mecánico: Hay ausencia de relación entre la magnitud del estímulo y la respuesta desencadenada. Es una transmisión medular amplificada con incremento de la excitabilidad central. El dolor persiste más allá de la aplicación del estímulo.

Dolor neuropático: Debido a una lesión nerviosa como consecuencia de la resección quirúrgica. No existe relación entre el estímulo y la respuesta. No protege y es persistente. Las posibles causas son:

- Sensibilización central debido a descargas repetidas en la zona de la lesión a consecuencia de canales de sodio patologicamente excitables localizados en la lesión nerviosa del ganglio de la raíz posterior.
- Circuitos de conexión simpática anómalos: En condiciones normales las aferencias nociceptivas A δ y C terminan en las láminas I, II, V y VI del asta posterior (neuronas de clase II multirreceptoras), mientras que las aferencias A β lo hacen en las láminas III y IIV (neuronas de clase I no nociceptivas). Tras la sección traumática aparecen fibras A β en las láminas I y II, produciéndose sinapsis anómalas que dan lugar a alodinia.
- Crecimiento de fibras simpáticas: A nivel del ganglio raquídeo posterior del nervio lesionado aparece una irrupción de fibras simpáticas postganglionares, las cuales activan la aparición de receptores α -adrenérgicos en las aferencias C y A β . Además, hay un aumento de la actividad nerviosa α a nivel del ganglio de la raíz posterior que llega al asta posterior, generándose una hiperactividad neuronal que contribuye a la alodinia, hiperalgesia, hiperpatía y disestesia.

MEDIDA Y EVALUACIÓN DEL DOLOR

La frecuencia de evaluación del dolor depende de la situación clínica del paciente. Se debe valorar como mínimo una vez al día. Si el paciente refiere mucho dolor, cada 15 minutos hasta que se controle, y después cada 8 horas.

Existen tres tipos de métodos para la evaluación del dolor:

Métodos observacionales: Valoran la conducta del individuo ante el dolor. En niños se valoran las expresiones corporales y faciales.

Métodos fisiológicos: Miden respuestas fisiológicas tales como frecuencia cardíaca y respiratoria, dilatación pupilar, palidez, frialdad.

Métodos subjetivos: Se basan en la información subjetiva por parte del paciente. Son los mejores métodos de evaluación del dolor. Estos métodos son de dos tipos:

a) *Modelos unidimensionales:* Escalas cuantitativas o de intensidad. Valoran el dolor como una dimensión única. Muestran una fiabilidad aceptable. Son verbales, numéricas y analógico-visuales:

- Escala de valoración verbal: Escasa sensibilidad y especificidad. Escala dividida en cuatro grados: 0. Ningún dolor, 1. Dolor leve, 2. Dolor moderado, 3. Dolor grave, 4. Dolor angustiante.
- Escala verbal simple: Diez grados de intensidad (dolor ausente, muy débil, muy moderado, moderado, moderadamente severo, severo, muy severo, extremadamente severo y máximo) y cinco grados de malestar (nulo, soportable, molesto, penoso e insoporable).

- Escala descriptiva simple: Presenta los valores de no dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor severo, dolor muy severo y máximo dolor posible. También se puede utilizar para valorar el alivio del dolor: no alivio, alivio ligero, alivio moderado y alivio completo.
- Escala numérica: Es la que se utiliza más habitualmente. Dos puntos extremos que serían 0 (no dolor) y 10 (dolor insoportable).
- Escala visual analógica: Fue ideada por Scout-Huskinsson. Consiste en una línea horizontal de 100 mm, y en los extremos hay dos líneas verticales con las expresiones “No dolor” y “Máximo dolor”. También pueden emplearse para evaluar el grado de alivio. Se trata de un método simple, fiable, sensible y reproducible.
- Escalas de caras de Wong-Baker: Para evaluar el dolor en niños mayores de tres años y en aquellas personas con comunicación compleja. Son cinco dibujos de expresiones faciales cada una con un número asignado desde 0 (rasgo facial feliz) a 5 (cara llorosa).
- Escala de grises de Luesher: Es una prueba acoplable a la EVA usando tonalidades de grises. Es un método actualmente no validado.

b) *Modelos multidimensionales*: Evalúan los distintos aspectos que acompañan al dolor. Son muy adecuados para valorar el dolor crónico. Evalúan los componentes sensorial, afectivo y evolutivo.

REPERCUSIÓN SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS

Complicaciones endocrino-metabólicas

Entre las respuestas neuroendocrinas dominantes se incluyen las interacciones hipotálamo-hipofiso-adrenal y simpático-adrenal. Se produce un incremento de hormonas catabólicas (cortisol, ADH, glucagón, aldosterona, renina, angiotensina II) y una disminución de hormonas anabólicas, lo que conlleva a un estado diabetógeno, negativización del balance hidrogenado, retención hidrosalina, mayor excreción de potasio, disminución de la capacitancia venosa.

A pesar de las múltiples estrategias terapéuticas, no se ha podido comprobar que esta respuesta endocrina se pueda minimizar o prevenir. Lo que sí parece posible es que la morbilidad postoperatoria disminuya con el empleo de bloqueos espinales o periféricos, fundamentalmente en cirugías sobre las extremidades inferiores y el hemiabdomen inferior.

Complicaciones respiratorias

Se deben a una respuesta refleja segmentaria. La función respiratoria está disminuida de forma marcada especialmente después de la cirugía abdominal superior y torácica. Se produce una inhibición espinal del nervio frénico así como una hiperactividad de las motoneuronas provocando contracturas que aumentan el dolor y una inhibición voluntariamente el reflejo de la tos. Se genera por tanto un patrón restrictivo que da lugar a una disminución de la capacidad vital, volumen corriente, volumen residual y volumen espiratorio máximo en un segundo. Se altera la relación ventilación-perfusión y la actividad mucociliar, lo que desemboca en formación de atelectasias, hipoxemia, e incluso neumonías o abscesos.

Complicaciones vasculares

Se deben a una respuesta segmentaria con aumento de la actividad de las neuronas pre-ganglionares simpáticas, a lo que se añade una disminución de la actividad del sistema nervioso parasimpático. Las consecuencias de todo ello son: aumento de la FC y del volumen sistólico, incremento del gasto cardíaco, aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la PAM e incremento de las demandas de oxígeno miocárdico.

Complicaciones gastrointestinales

Debido a los reflejos segmentarios se produce una disminución de la motilidad principalmente en el colon, un aumento del tono de los esfínteres y de las secreciones gastrointestinales con distensión abdominal, náuseas y vómitos, regurgitación, intolerancia digestiva e íleo paralítico. El bloqueo simpático de los anestésicos locales parece mejorar la motilidad gástrica y disminuir la incidencia de íleo.

Complicaciones inmunológicas

Se produce una depresión del sistema inmune, disminuyendo la acción de los linfocitos B, T y monocitos, y aumentando las células supresoras.

Complicaciones a nivel de la coagulación

Se produce un estado de hipercoagulabilidad debido a una disminución de los factores anticoagulantes naturales, un aumento de los niveles de coagulantes, una inhibición de la fibrinólisis y un incremento de la reactividad plaquetaria y de la viscosidad plasmática.

Complicaciones psicológicas

La integración de los impulsos nociceptivos en los centros corticales superiores produce las respuestas de carácter psíquico: angustia, miedo, agresividad, depresión, trastornos del sueño.

Dolor crónico posquirúrgico

Puede aparecer en el 10-65% de los pacientes posquirúrgicos. Los factores implicados son un dolor intenso posquirúrgico y el tipo de cirugía (mamaria, torácica y herniorrafias).

FÁRMACOS ANALGÉSICOS

AINES

Ejercen su acción a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y las síntesis de prostaglandinas, que son mediadores significativos en la sensibilización periférica y la hiperalgesia. Existen al menos dos isoformas, la COX-1, constitutiva (participa en la agregación plaquetaria, la hemostasia y la protección de la mucosa gástrica), y la COX-2, inducible (dolor, inflamación y fiebre). El descubrimiento de una variante COX-3 puede representar un mecanismo primario central por el que el paracetamol y otros antipiréticos disminuyen el dolor y la fiebre. Los AINES también pueden ejercer sus efectos a través de la inhibición de la COX espinal.

Los AINES, empleados solos, proporcionan analgesia eficaz en el dolor leve-moderado. También son considerados una forma de adyuvante con los opioides para el tratamiento del dolor moderado-severo.

El empleo perioperatorio de AINES puede estar asociado con disminución de la hemostasia (disfunción plaquetaria e inhibición del tromboxano A₂), disfunción renal (en pacientes de alto riesgo como aquellos con hipovolemia, función renal alterada o niveles de electrolitos

tos anómalos) y hemorragias gastrointestinales (inhibición de las síntesis de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa gástrica). Los inhibidores de la COX-2 se hallan asociados a una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales y muestran una mínima inhibición plaquetaria; sin embargo, se han asociado a un mayor riesgo cardiovascular.

OPIOIDES

Ejercen generalmente sus efectos analgésicos a través de receptores μ en el SNC, aunque también pueden actuar sobre receptores periféricos.

No tienen techo analgésico. Su eficacia está limitada por el desarrollo de tolerancia o de efectos secundarios.

En general, los opioides se administran vía parenteral para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado-grave.

El tramadol es un agonista μ débil y además inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Pese a que ejerce sus efectos analgésicos principalmente por mecanismos centrales, es posible que posea propiedades anestésicas locales periféricas. Sus efectos secundarios habituales (1,6-6,1 %) son mareo, somnolencia, sudoración, náuseas, vómitos, sequedad de boca y cefalea. Debería emplearse con precaución en pacientes con convulsiones o aumento de la presión intracraneal, y está contraindicado en aquellos que toman IMAOs.

GABAPENTINOIDES

La gabapentina y la pregabalina interaccionan con ligandos $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio e inhiben la entrada de calcio y la liberación consiguiente de neurotransmisores excitadores.

La pregabalina oral se absorbe más rápido y su biodisponibilidad es mayor que la gabapentina. A pesar de estas diferencias, la gabapentina oral mejora la eficacia analgésica de los opioides. Los datos a favor de la eficacia analgésica de la pregabalina no son tan convincentes.

KETAMINA

Presenta una actividad antagonista de NMDA, importante para atenuar la sensibilización central y la tolerancia a opioides. Un problema potencial es el efecto amnésico y alteración del nivel cognitivo de los pacientes que reciben perfusión de ketamina. Estos efectos casi nunca aparecen con dosis analgésicas. Las mezclas racémicas de ketamina son neurotóxicas por lo que no se desaconseja el uso neuroaxial.

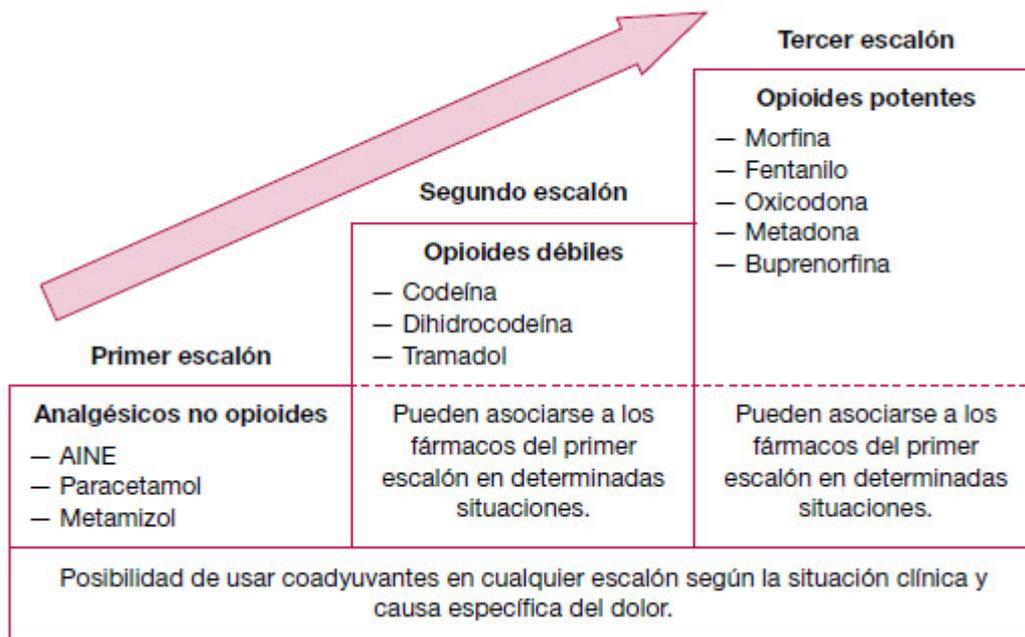


Gráfico 1. Escala analgésica de la OMS.

TÉCNICAS ANALGÉSICAS

ANALGESIA INTRAVENOSA CONTROLADA POR EL PACIENTE (ACP)

La analgesia intravenosa controlada por el paciente optimiza la administración de los analgésicos opioides y minimiza los efectos de la variabilidad entre pacientes.

La ACP puede programarse para distintas variables, como la dosis (bolo) de demanda, el intervalo de cierre y la infusión basal (Tabla 1). Aunque la dosis de demanda óptima no está clara, los datos disponibles sugieren que para la morfina es de 1 mg y para el fentanilo de 40 µg en pacientes sin tratamiento previo con opioides, sin embargo, la dosis real para el fentanilo es a menudo menor en la práctica clínica (10-20 µg). Aunque el intervalo óptimo también se desconoce, la mayoría de ellos varían de 5 a 10 minutos, en función de la medicación administrada.

La mayoría de los dispositivos de ACP permiten administrar una perfusión continua o basal además de la dosis a demanda, sin embargo, los beneficios analgésicos de la perfusión basal no han tenido éxito en pacientes que no usaron opioides previamente.

La ACP logra una mayor analgesia postoperatoria pero no está clara la presencia de beneficio económico. La incidencia de efectos secundarios relacionados con los opioides vía ACP intravenosa no difiere de la de los administrados por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Concentración del fármaco	Tamaño del bolo*	Intervalo de cierre (min)	Infusión continua
Agonistas			
Morfina (1 mg/ml)			
Adulto	0,5-2,5 mg	5-10	—
Pediátrico	0,01-0,03 mg/kg (máx. 0,15 mg/kg/h)	5-10	0,01-0,03 mg/kg/h
Fentanilo (0,01 mg/ml)			
Adulto	10-20 µg	4-10	—
Pediátrico	0,5-1 µg/kg (máx. 4 µg/kg/h)	5-10	0,5-1 µg/kg/h
Hidromorfona (0,2 mg/ml)			
Adulto	0,05-0,25 mg	5-10	—
Pediátrico	0,003-0,005 mg/kg (máx. 0,02 mg/kg/h)	5-10	0,003-0,005 mg/kg/h
Alfentanilo (0,1 mg/ml)	0,1-0,2 mg	5-8	—
Metadona (1 mg/ml)	0,5-2,5 mg	8-20	—
Oximorfona (0,25 mg/ml)	0,2-0,4 mg	8-10	—
Sufentanilo (0,002 mg/ml)	2-5 µg	4-10	—
Agonistas-antagonistas			
Buprenorfina (0,03 mg/ml)	0,03-0,1 mg	8-20	—
Nalbufina (1 mg/ml)	1-5 mg	5-15	—
Pentazocina (10 mg/ml)	5-30 mg	5-15	—

*Todas las dosis son para pacientes adultos, a no ser que se indique de otra forma. Las unidades varían entre los fármacos respecto al tamaño del bolo (mg frente a mg/kg frente a µg frente a µg/kg) e infusión continua (mg/kg/h frente a µg/kg/h). Si es necesario, el anestesiólogo debe proceder con dosis intravenosas de carga dosificadas a fin de establecer una analgesia inicial. Las necesidades individuales del paciente varían mucho, con dosis más pequeñas administradas por lo general en ancianos o pacientes inmunodeprimidos. Las infusiones continuas no se recomiendan en principio en pacientes adultos que no han recibido tratamiento con opioides previamente.

Tabla 1. Regímenes de analgesia intravenosa controlada por el paciente.

TÉCNICAS ANALGÉSICAS REGIONALES

Analgesia neuroaxial

- **Opioides neuroaxiales en dosis única:** La administración de una única dosis de opioides puede ser eficaz como fármaco analgésico único o coadyuvante cuando se administra por vía epidural o intratecal. Uno de los factores más relevantes es el grado de lipofilicidad o hidrofiliicidad del opioide. Una vez en el LCR, los opioides hidrofílicos (morfina e hidromorfona) tienden a permanecer dentro del LCR y a producir una analgesia retrasada pero más duradera, junto con una incidencia mayor de efectos secundarios debido a la diseminación cefálica o supraespinal. Los opioides lipofílicos (fentanilo y sufentanilo) tienden a proporcionar una analgesia de inicio rápido y tiene limitada la extensión cefálica por lo que su lugar de acción es sobre todo espinal (Tabla 2).

Propiedades	Opioides lipófilos	Opioides hidrófilos
Fármacos habituales	Fentanilo, sufentanilo	Morfina, hidromorfona
Inicio de la analgesia	Inicio rápido (5-10 min)	Inicio retardado (30-60 min)
Duración de la analgesia*	Duración más corta (2-4 h)	Duración más larga (6-24 h)
Distribución en el LCR	Mínima distribución en el LCR	Distribución extensa en el LCR
Lugar de acción	Espinal ± sistémico	Sobre todo espinal ± supraespinal
Efectos secundarios		
Náuseas y vómitos	Menor incidencia con opioides lipófilos frente a hidrófilos	
Prurito	Menor incidencia con opioides lipófilos frente a hidrófilos	
Depresión respiratoria	Sobre todo precoz; retraso mínimo	Posible tanto precoz (< 6 h) como tardía (> 6 h)

*La duración de la analgesia varía.
LCR, líquido cefalorraquídeo.

Tabla 2. Propiedades de los opiodes neuroaxiales.

Fármaco	Dosis única intratecal o subaracnoidea	Dosis única epidural
Fentanilo	5-25 µg	50-100 µg
Sufentanilo	2-10 µg	10-50 µg
Alfentanilo	—	0,5-1 mg
Morfina	0,1-0,3 mg	1-5 mg
Hidromorfona	—	0,5-1 mg
Morfina de liberación sostenida†	No recomendada	5-15 mg

Tabla 3. Dosis única de opiodes neuroaxiales.

• **Analgesia epidural continua:** La analgesia proporcionada a través de un catéter epidural es un método seguro y eficaz para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. El uso único de anestésicos locales es menos habitual que el uso de combinaciones de opiodes-anestésicos. Proporciona una analgesia superior si se compara con la analgesia intravenosa controlada por el paciente. Se desconoce la dosis óptima de anestésico local y opioide que proporcione las mejores puntuaciones de dolor con los menores efectos secundarios.

Se pueden añadir una gran variedad de adyuvantes a las infusiones epidurales. De los más estudiados son la clonidina y la adrenalina. La clonidina desarrolla su efecto a través de los receptores α_2 del asta posterior medular, así como por la vía noradrenérgica descendente, y la dosis varía entre 5-20 µg/h. Puede dar lugar a hipotensión, bradicardia y sedación. La adrenalina se administra a una concentración de 2-5 µg/ml.

La inserción del catéter epidural ha de ser congruente con el dermatoma de incisión (Tabla 4).

Localización de la incisión	Ejemplos de intervenciones quirúrgicas	Colocación congruente del catéter epidural
Torácica	Reducción pulmonar, mastectomía radical, toracotomía, timectomía	T4-8
Abdominal alta	Colecistectomía, esofagectomía, gastrectomía, resección hepática, intervención de Whipple	T6-8
Abdominal media	Cistoprostectomía, nefrectomía	T7-10
Abdominal baja	Reparación de aneurismas aórticos abdominales, colectomía, prostatectomía radical, histerectomía total abdominal	T8-11
Extremidad inferior	Derivación femoropoplítea, artroplastia total de cadera o rodilla	L1-4

L, nivel lumbar; T, nivel torácico.

Tabla 4. Localización recomendada de la inserción del catéter para cirugía.

La analgesia epidural a través de un sistema controlado por el paciente (AECPC) se ha vuelto muy habitual. La solución óptima analgésica AECPC y los parámetros de administración no están claros.

La analgesia epidural torácica presenta varios beneficios: facilita la vuelta de la motilidad intestinal sin contribuir a la dehiscencia de anastomosis (epidural con anestésico local exclusivamente, sin opioides), minimiza la incidencia de infarto agudo de miocardio (epidural torácica) y reduce la morbilidad pulmonar.

Los efectos secundarios de los fármacos analgésicos neuroaxiales son:

- 1. Hipotensión:** 0,7-3%. Se puede evitar al disminuir la dosis o infundir un opioide epidural.
- 2. Bloqueo motor:** 2-3%. Una concentración menor de anestésico y la colocación de catéteres congruentes puede disminuir su incidencia.
- 3. Náuseas y vómitos:** 50% en dosis únicas y hasta el 80% en perfusiones continuas. Están relacionados con la migración cefálica. Tto: naloxona, droperidol, metoclopramida, dexametasona, escopolamina.
- 4. Prurito:** 60% si opioide solo y 15-18% si anestésico+opioide. Puede estar relacionado con la activación central de un "centro del picor" en el bulbo o con la activación de receptores opioides en el núcleo trigeminal. La administración de naloxona, naltrexona, nalfubina y droperidol puede ser eficaz.
- 5. Depresión respiratoria:** 0,1-0,9%. El tto con naloxona resulta eficaz, sin embargo la duración es corta por lo que puede ser necesaria una perfusión de naloxona a 0,5-5 µg/kg/h.
- 6. Retención urinaria:** La incidencia es mayor que con el empleo de opioides sistémicos. Puede tratarse con naloxona.

Analgesia regional periférica

El uso de técnicas analgésicas regionales periféricas como una inyección única o una infusión continua de anestésico local puede proporcionar una analgesia superior si se compara con opioides sistémicos. Además, facilita la rehabilitación postoperatoria, disminuye los efectos secundarios de los opioides, mejora la satisfacción del paciente y disminuye el tiempo de ingreso hospitalario.

Analgesia intraarticular

La administración intraarticular de opioides puede proporcionar analgesia hasta 24 horas ya que se encuentran receptores opioides periféricos. Sin embargo, no parece haber ventajas en el grado de analgesia comparado con los opioides sistémicos.

Bloqueo paravertebral torácico

Se ha empleado en el control del dolor postquirúrgico en cirugía torácica, de mama y abdominal superior. Entre los posibles sitios de analgesia para el bloqueo paravertebral torácico se encuentran el nervio somático, el nervio simpático y el bloqueo epidural. Si se compara con la analgesia epidural torácica, este tipo de analgesia ha demostrado un mejor perfil de efectos secundarios y un riesgo más bajo de complicaciones postoperatorias.

Otros

TAP, analgesia interpleural, bloqueos intercostales, BRILMA, PEC.