

PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

“EFICACIA ANALGÉSICA DE LA MORFINA INTRADURAL VERSUS LEVOBUPIVACAÍNA INTERCOSTAL EN EL POSTOPERATORIO DE RESECCIÓN PULMONAR MAYOR POR VIDEOTORACOSCOPIA”

Código de Protocolo: ISRCTN12771155

Nº EudraCT: 2017-001122-17

Versión nº4 de fecha 22 de agosto de 2017

Promotor: Silvia González Santos

Versión	Fecha	Estado
1	2 de enero de 2017	obsoleta
2	24 de marzo de 2017	obsoleta
3	29 de junio de 2017	obsoleta
4	22 de agosto de 2017	En Vigor

Declaración de confidencialidad

La información y los datos incluidos en este protocolo contienen información confidencial que es propiedad del Promotor del ensayo, SILVIA GONZALEZ. Ninguna persona está autorizada a hacerla publica sin previo permiso por escrito del promotor. Estas limitaciones se aplicarán, igualmente, a toda la información considerada como privilegiada o confidencial que se le facilite en el futuro. Este material podrá ser divulgado y utilizado por su equipo y colaboradores, según sea necesario para la realización del estudio clínico.

INFORMACIÓN GENERAL

Identificación del Promotor e Investigador Principal.

Silvia González Santos
c/Serrano Anguita 1, 7º
20008 Donostia-San Sebastián
Teléfono: 606977281
mail:dra_sgsantos@yahoo.es

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

“EFICACIA ANALGÉSICA DE LA MORFINA INTRADURAL VERSUS LEVOBUPIVACAÍNA INTERCOSTAL EN EL POSTOPERATORIO DE RESECCIÓN PULMONAR MAYOR POR VIDEOTORACOSCOPIA”

Código del Promotor: ISRCTN12771155.

Nº EudraCT: 2017-001122-17

Versión 4 Fecha 22 de agosto de 2017

Cuyo Promotor es Silvia González Santos

Declara:

- Que acepta asumir la responsabilidad de que se lleve a cabo correctamente el estudio en este Centro.
- Que acepta participar como investigador principal en este ensayo clínico.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.
- Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Que no introducirá ningún cambio en el protocolo sin el consentimiento previo del promotor y la autorización por escrito del Comité Ético de Investigación Clínica, excepto cuando sea preciso para contrarrestar cualquier peligro inminente que puedan correr los pacientes o en cuanto se refiera a los aspectos administrativos del estudio.
- Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.
- Que los colaboradores que necesita para realizar el ensayo clínico propuesto son idóneos.

Fdo:

Silvia González Santos

Investigador Principal y Promotor

RESUMEN DEL PROTOCOLO

Promotor	Silvia González Santos
Título	EFICACIA ANALGÉSICA DE LA MORFINA INTRADURAL VERSUS LEVOBUPIVACAÍNA INTERCOSTAL EN EL POSTOPERATORIO DE RESECCIÓN PULMONAR MAYOR POR VIDEOTORACOSCOPIA (VATS)
Código del protocolo	ISRCTN12771155
Código EudraCT	2017-001122-17
Investigador coordinador	Silvia González Santos
Comité Ético de Referencia	CEIm Euskadi
Fase	IV
Fármaco experimental	No
Indicación	Control del dolor en cirugía de resección mayor por videotoracoscopia (VATS)
Objetivos	<u>Objetivo primario:</u> 1. Comparar dos técnicas de anestesia locorregional para determinar la de elección en el control del dolor postoperatorio tras cirugía de resección mayor videotoracoscópica. <u>Objetivos secundarios:</u> 1. Valorar incidencia de dolor crónico en este tipo de cirugía, 2. Valorar los efectos adversos de las técnicas, 3. y reevaluar los estándares de vigilancia postoperatoria que las guías clínicas de la ASA (Sociedad americana de Anestesiología) imponen, sobre todo en cuanto a los pacientes a los que se administra morfina intratecal.
Variable principal	Dolor en reposo y con la tos (0h, 6h, 12h, 24h, 48h, 6 meses y 12 meses),
Diseño del estudio	Ensayo unicéntrico, aleatorizado 1:1, con evaluación ciega a terceros, controlado con bloqueo intercostal con levobupivacaína. El estudio valorará la eficacia de la morfina intratecal para el control del dolor en

	cirugía de resección mayor por Videotoroscopia (VATS). Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión serán aleatorizados 1:1 para incluirse en uno de los siguientes grupos: - Grupo control: bloqueo intercostal con levobupivacaína 0.5% al final de la cirugía. - Grupo experimental: administración de morfina intratecal antes de la inducción anestésica.
Población	Pacientes intervenidos de manera programada de resección pulmonar mayor (lobectomías, bilobectomías o segmentectomías regladas) por videotoroscopia.
Criterios de inclusión de pacientes	1. Pacientes intervenidos de manera programada de resección pulmonar mayor (lobectomías, bilobectomías o segmentectomías regladas) por videotoroscopia. • Sujetos de más de 18 años. • Aquellos que otorguen consentimiento informado a participar en el estudio.
Criterios de exclusión	1. Edad < 18 años, 2. historia de abuso de drogas, 3. pacientes con dolor crónico tratados con opioides, 4. cualquier contraindicación para la realización del bloqueo intradural o intercostal (enfermedades hemorrágicas, infecciones sistémicas o locales recientes, alergia a anestésicos locales o morfina, procesos expansivos de SNC, hidrocefalia o alteraciones de columna lumbar que contraindiquen la punción lumbar), 5. pacientes que no quieran participar o mentalmente no competentes,
Criterio de retirada del estudio	1. cirugías reconvertidas a toracotomía.
Tamaño de la muestra	Estimando una media del dolor en el grupo experimental de 2.5 en la escala EVN y de 3.5 en el grupo control, con un poder estadístico del 80%, teniendo en cuenta un tipo de test bilateral y un alfa de 0.05, consideramos que necesitamos 68 pacientes por grupo.
Duración del Estudio	El estudio durará 1 año y medio.
Duración del Tratamiento	1 día.

Métodos estadísticos	Se realizará el análisis descriptivo de variables mediante media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Se analizará la distribución de los dos grupos de la variable de interés mediante prueba de Ji cuadrado (χ^2) y t-student para variables categóricas y cuantitativas respectivamente. Se comparará la proporción de éxito (menor cantidad de analgesia de rescate) en los dos grupos mediante χ^2. Se calculará también el RR por estimación puntual y por intervalo al 95%. Para todo ello, se utilizará la versión 14.1 del programa estadístico STATA®.
Calendario y fecha prevista de finalización	Inclusión del primer paciente: junio 2017 Fin de reclutamiento: diciembre 2018

1. JUSTIFICACIÓN:

Fue en 1910 cuando el sueco Hans Christian Jacobus utilizó por primera vez la videotoracoscopia para el tratamiento de enfermedades en la cavidad torácica. Inicialmente su uso se restringía al tratamiento de derrames tuberculosos. Tras la aparición de los tuberculostáticos esta práctica fue prácticamente abandonada hasta principios de los 90 con el avance de las técnicas fibrópticas, dispositivos de imagen e instrumentación. Aunque inicialmente fue utilizada para procedimientos simples de mediastino, pleura y pulmones, actualmente sirve para procedimientos de cirugía mayor pulmonar [1,2].

La cirugía torácica videotoracoscópica (VATS), es menos invasiva que la toracotomía convencional, causando menos dolor y una mejor preservación de la función pulmonar. Sin embargo, los pacientes aún experimentan un dolor considerable tras este tipo de cirugías. Existen muchos estudios que comparan la eficacia de distintas técnicas analgésicas en el control del dolor posttoracotomía. Pero hay pocos estudios que comparen distintos métodos analgésicos en cirugía tipo VATS y menos aún que evalúen la eficacia de la morfina intradural [3, 4].

Desde la introducción de la lobectomía VATS, la técnica se ha convertido en un procedimiento de rutina en la cirugía de resección pulmonar mayor. Sin embargo, a pesar de la prevalencia de VATS todavía existe un debate sobre cuál sería el mejor abordaje para el control del dolor postoperatorio en estos pacientes [4].

Las técnicas analgésicas de elección para la toracotomía, analgesia epidural torácica (TEA) y bloqueo paravertebral (PVB), también se han usado en los procedimientos VATS. Sin embargo, las claras diferencias desde el punto de vista de trauma quirúrgico entre la cirugía abierta y el VATS suscita la cuestión de si estas dos técnicas analgésicas pueden considerarse también de elección en VATS. Asimismo, los efectos adversos y el coste, sobre todo en el caso de la TEA, nos hacen pensar que la cirugía mínimamente invasiva podría requerir una técnica analgésica también menos invasiva.

Muchos estudios describen distintas técnicas analgésicas para cirugía VATS, comparando generalmente anestesia regional con placebo o regímenes orales o IV. Sin embargo, aun no existe un consenso entre cirujanos y anestesiólogos con respecto a cuál sería la técnica analgésica de elección para estos procedimientos VATS y no existe una revisión sistemática al respecto [5]

Se han propuesto varios métodos para aliviar el dolor postoperatorio tras cirugía VATS, incluyendo PCA epidural, PCA IV, inyección preoperatoria de bupivacaína, bloqueo intercostal intraoperatorio, analgesia continua de herida quirúrgica y el uso de opioides IV y AINEs [6].

En una revisión sistemática publicada recientemente se analizaron los estudios clínicos publicados hasta la fecha sobre la analgesia regional en VATS. En él concluyen que existen pocos estudios clínicos en esta línea. Aunque el bloqueo paravertebral ha demostrado su utilidad en esta área todavía no se ha podido establecer el gold estándar para la analgesia en VATS y sugieren la necesidad de seguir investigando sobre distintas técnicas en la analgesia postoperatoria tras VATS [7].

Durante los últimos años en nuestro centro hemos ido introduciendo una técnica analgésica alternativa para el control postoperatorio del dolor en las lobectomías por VATS. Se trata de la administración de una única dosis intradural de morfina inmediatamente antes de la inducción anestésica con resultados que nos han parecido muy satisfactorios.

En una reciente revisión bibliográfica sobre el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio se ha demostrado que la morfina intradural proporciona una analgesia de entre 18-24 horas con un tiempo de latencia de entre 4-7 horas desde su administración. En dosis inferiores a 300mcg se ha observado que la incidencia de efectos secundarios es mínima (nauseas, vómitos, prurito, retención urinaria) manteniendo una buena calidad analgésica. Por otro lado, con estas dosis, la incidencia de depresión respiratoria es anecdótica aunque sí que nos obliga la estancia en una unidad con monitorización continua durante las primeras 24 horas.[8].

En un metaanálisis publicado en el British Journal of Anaesthesia en el 2009 se analizaron los beneficios y riesgos de la administración de la morfina intradural en cirugía mayor para control del dolor postoperatorio. Concluyen que la administración de morfina intradural en pacientes adultos sometidos a cirugía mayor disminuye la intensidad del dolor en el postoperatorio (disminución aproximada de 1 punto en la escala analógica de VAS). Posteriormente, la eficacia en la disminución del dolor en cirugía mayor se ha visto reflejada en cirugías mayores con accesos menos invasivos como las colectomías laparoscópicas con tiempos de recuperación postquirúrgicos menores en comparación con otras técnicas analgésicas. [9].

El bloqueo intercostal intraoperatorio se basa en la administración de anestésicos locales en el espacio intercostal de las incisiones torácicas. La eficacia depende del anestésico empleado y de la absorción del mismo de los tejidos. En un estudio publicado en 2012 concluían que la analgesia mediante colocación de una catéter intercostal por parte del cirujano, suplementado con AINEs IV, produce una analgesia satisfactoria en el postoperatorio de lobectomías videotoracoscópicas [10].

Por todas estas razones proponemos este estudio para comparar un método analgésico que creemos muy adecuado para este tipo de cirugías y sobre el que no hay nada publicado

(analgesia intradural con morfina) con el bloqueo intercostal, descrito como método analgésico en la literatura y utilizado en distintos centros en la práctica habitual para establecer, de esta manera, el método de elección para el control del dolor posoperatorio en este tipo de cirugías.

En resumen, lo que pretendemos con este estudio es:

- Averiguar el método analgésico ideal en cirugía de resección pulmonar mayor por videotoroscopia (aún por determinar en la práctica internacional).
- Demostrar la superioridad analgésica de la morfina intradural (práctica habitual en nuestro centro) con respecto al bloqueo intercostal con anestésicos locales (práctica habitual en otros centros).
- Valorar los efectos adversos de las técnicas y reevaluar los estándares de vigilancia postoperatoria que las guías clínicas de la ASA (Sociedad americana de Anestesiología) imponen.

1.1. Nombre y descripción del medicamento en investigación.

-MORFINA. Morfina B. Braun 10 mg/ml Solución inyectable. Cada ml de solución inyectable contiene 10 mg de hidrocloreto de morfina, equivalente a 9,8 mg de morfina (base).

Excipientes con efecto conocido: cada ml de solución inyectable contiene 3,15 mg (<1mmol) de sodio (como cloruro de sodio).

-LEVOBUPIVACAÍNA. CHIROCANE 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión.

Un mililitro contiene 5 mg de levobupivacaína como levobupivacaína hidrocloreto. Cada ampolla contiene 50 mg en 10 ml. Excipientes con efecto conocido: 3,6 mg/ml de sodio por ampolla.

1.2. Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos.

-Efectos secundarios MORFINA:

El perfil toxicológico de la morfina es similar al del resto de analgésicos opiáceos, aunque los efectos aparecen con más frecuencia. Los efectos adversos más característicos son:

- Muy frecuentes (>1/10):

. Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento;

. Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, desorientación, sudoración, euforia y en tratamientos prolongados, tolerancia.

- Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):

. Trastornos del sistema nervioso: cefalea, agitación, temblor, convulsiones, ansiedad, depresión, rigidez muscular, alucinaciones, dificultad para dormir;

. Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca, espasmo de laringe, diarrea, calambres abdominales, alteraciones del gusto;

. Trastornos cardíacos: parada cardíaca, taquicardia y bradicardia, hipertensión, hipotensión, hipertensión intracraneal, colapso;

. Trastornos respiratorios: depresión respiratoria, apnea;

. Trastornos renales y urinarios: retención urinaria, reducción de la libido, impotencia;

. Trastornos oculares: visión borrosa, nistagmo, diplopía, miosis,

. Trastornos de la piel: edema, picor, urticaria, erupciones exantemáticas, dermatitis de contacto, dolor en el punto de inyección.

- Muy raras (<1/10.000): reacción anafiláctica.

La administración epidural o intratecal no elimina el riesgo de reacciones adversas graves. La depresión respiratoria se puede presentar poco después de la administración debido a la redistribución venosa directa hacia los centros respiratorios del sistema nervioso central. Además, puede producirse depresión respiratoria retardada hasta 24 horas después de la administración, posiblemente como resultado de la extensión rostral. Después de la administración epidural o intratecal de morfina frecuentemente se produce retención urinaria, especialmente en varones, que puede persistir de 10 a 20 horas después de la inyección, por lo que puede ser necesaria la cateterización. Además, con frecuencia se produce prurito generalizado dependiente de la dosis.

-Efectos secundarios de la LEVOBUPIVACAÍNA:

Las reacciones adversas de la levobupivacaína son consecuentes con las reacciones adversas conocidas para sus respectivas clases de medicamentos. Las reacciones adversas más comúnmente notificadas son hipotensión, náusea, anemia, vómitos, mareo, dolor de cabeza, fiebre, dolor durante el procedimiento, dolor de espalda y síndrome de sufrimiento fetal en obstetricia (ver la tabla de abajo).

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente u observadas en ensayos clínicos se detallan en la tabla siguiente. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, usando el siguiente criterio: Efectos adversos muy frecuentes ($\geq 1/10$); Efectos adversos frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Efectos

adversos poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida No conocida	Reacción anafiláctica (en casos graves shock anafiláctico) Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Frecuente No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Mareo Cefalea Convulsiones Pérdida de la conciencia Somnolencia Síncope Parestesia Paraplejia Parálisis ¹
Trastornos oculares	No conocida No conocida No conocida No conocida	Visión borrosa Ptosis ² Miosis ² Enoftalmos ²
Trastornos cardíacos	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Bloqueo Auriculo ventricular Parada cardíaca Taquiarritmia ventricular Taquicardia Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuente No conocida	Hipotensión Rubor ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida No conocida No conocida No conocida	Parada respiratoria Edema laríngeo Apnea Estornudo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Frecuente No conocida No conocida	Náuseas Vómitos Hipoestesia oral Pérdida del control del esfínter ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Angioedema Urticaria Prurito Hiperhidrosis Anhidrosis ² Eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente No conocida No conocida	Dolor de espalda Contracción muscular Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Disfunción de la vejiga ¹
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Frecuente	Sufrimiento fetal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Priapismo ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Frecuente	Fiebre

administración		
Exploraciones complementarias	No conocida No conocida	Disminución del gasto cardíaco Cambios en el electrocardiograma
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Dolor durante el procedimiento

¹ Puede ser un signo o síntoma del Síndrome de cauda equina (ver texto adicional más abajo, sección 4.8)

² Puede ser un signo o síntoma del Síndrome de Horner transitorio (ver texto adicional más abajo, sección 4.8)

Las reacciones adversas con anestésicos locales de tipo amida son raras, pero pueden aparecer como resultado de una sobredosis o de una inyección intravascular no intencionada y pueden ser graves.

Se ha notificado sensibilidad cruzada entre los miembros del grupo de anestésicos locales tipo amida

(ver sección 4.3).

Los efectos cardiovasculares están relacionados con depresión del sistema de conducción cardíaco y reducción de la excitabilidad y contractilidad miocárdicas. Normalmente estos efectos están precedidos de toxicidad mayor del SNC, p. ej. de convulsiones, pero en casos raros, el paro cardíaco puede aparecer sin efectos prodrómicos en el SNC.

El daño neurológico es una consecuencia rara pero conocida de la anestesia regional, particularmente de la anestesia epidural y espinal. Puede ser debido a una lesión directa sobre la médula o los nervios espinales, a un síndrome de la arteria espinal anterior, a la inyección de una sustancia irritante o a la inyección de una solución no estéril. En casos raros, estos efectos pueden ser permanentes.

Se han notificado casos de debilidad prolongada o trastornos sensitivos, algunos de los cuales han sido permanentes, asociados al tratamiento con levobupivacaína. Es difícil determinar si los efectos a largo plazo fueron el resultado de la toxicidad del medicamento o de un trauma desapercibido durante la cirugía u otros factores mecánicos, tales como la inserción y manipulación del catéter.

Se han notificado casos del síndrome de cauda equina (cola de caballo) o signos y síntomas de daño potencial en la base de la médula espinal o de las raíces de los nervios raquídeos (incluyendo parestesia, debilidad o parálisis de las extremidades inferiores, pérdida de control del intestino y/o control de la vejiga y priapismo) asociados con la administración de

levobupivacaína. Estas reacciones fueron más graves y en algunos casos no se resolvieron cuando levobupivacaína se administró durante más de 24 horas (ver sección 4.4).

Sin embargo, no se puede determinar si estas reacciones adversas se deben a un efecto de la levobupivacaína, del trauma mecánico de la médula espinal o las raíces de los nervios raquídeos, o del acúmulo de sangre en la base de la columna vertebral.

También se han notificado casos de síndrome de Horner transitorio (ptosis, miosis, enoftalmos, sudoración unilateral y / o rubor) en asociación con el uso de anestesia regional, incluyendo la levobupivacaína. Esta reacción adversa se resuelve con la suspensión del tratamiento.

1.3. Descripción y justificación de la vía de administración.

La vía de administración normal para el medicamento en investigación es la adecuada para realizar el EC.

1.4. Descripción de la población a estudiar.

Pacientes intervenidos de manera programada de resección pulmonar mayor (lobectomías, bilobectomías o segmentectomías regladas) por videotoracoscopia. Que sean mayores de 18 años y hayan firmado el consentimiento informado.

1.5. Descripción de la población a estudiar.

Pacientes intervenidos de manera programada de resección pulmonar mayor (lobectomías, bilobectomías o segmentectomías regladas) por videotoracoscopia. Que sean mayores de 18 años y hayan firmado el consentimiento informado.

2. OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ENSAYO

2.1. Primario: Demostrar la superioridad de la morfina intratecal en el control del dolor postoperatorio de las cirugías de resección pulmonar mayor por videotoracoscopia.

2.2. Secundarios: Valorar la incidencia de dolor crónico relacionado con este tipo de cirugías, valorar los efectos adversos de las técnicas y reevaluar los estándares de vigilancia postoperatoria que las guías clínicas de el ASA (Sociedad americana de Anestesiología) imponen.

3. DISEÑO DEL ENSAYO

3.1. Variables primarias y secundarias que se evaluarán:

- La variable principal será: dolor en reposo y con la tos (0h, 6h, 12h, 24h, 48h, 6 meses y 12 meses). Valorado por la EVN (escala visual numérica) y la cantidad de morfina IV (en mg) administrada en el PO.
- Las variables secundarias: nivel de sedación, náuseas o vómitos, prurito, satisfacción general del manejo del dolor (al alta), complicaciones respiratorias (atelectasia que requiera FBC, neumonía que requiera antibiótico, insuficiencia respiratoria que requiera IET), complicaciones cardíacas (ACxFA, IAM, ICC), retención urinaria con sondaje o imposibilidad de retirada de sonda urinaria, día de deambulación, días de estancia hospitalaria, mortalidad a los 90 días

3.2. Descripción del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.

En los pacientes a los que se realiza la intervención experimental, antes de la inducción anestésica, tras la monitorización del paciente (ECG, pulsioximetría y PANI) y la administración de 0.3-0.5 mg/kg de midazolam como ansiolítico, se realiza un bloqueo intradural a nivel L2-L3 o L3-L4, con la administración de cloruro morfíco (150 mcg si el paciente mide < 1.60m y < 60 Kg; 200 mcg si altura entre 1.60 y 1.80 m y peso entre 60 y 100 kg; y 250 mcg, si altura > 1.80 y peso > 100 Kg).

Tras la realización del bloqueo se realiza/induce una anestesia general, administrando fentanilo 2 mcg/kg, propofol 2-3 mg/kg y rocuronio 0.6 mg/kg. La intubación traqueal se lleva a cabo, con un tubo de doble luz izquierdo, siempre que es posible y si no, con un Univent. Se canaliza una vía central (yugular, subclavia o vía central de acceso periférico). La anestesia se mantiene con Sevoflurane y fentanilo según necesidades del paciente. Se ventila al paciente con volúmenes corrientes entre 6 y 8 ml/Kg, una FR entre 12 y 16 y PEEP entre +5 y +8. Durante la cirugía se inicia la administración de AINEs IV (Paracetamol y Enantyum) y antiemético tipo ondansetron IV.

Cuando finaliza la intervención se procede a la educación (despertar) del paciente, procediendo a su extubación en quirófano y posterior traslado a la unidad de Reanimación para la vigilancia

postoperatoria. Allí permanecerá 24 horas y será dado de alta a la planta de hospitalización para continuar con la recuperación postoperatoria hasta el alta al domicilio.

En el caso de los pacientes a los que se realice la intervención control (bloqueo intercostal), se premedicará y monitorizará de igual manera al paciente. El bloqueo intercostal, con Levobupivacaína al 0.5%, a dosis de 2 mg/kg (dosis máxima 150 mg), se realizará a nivel de la incisión superior, dos espacios superiores e inferiores y del espacio del drenaje torácico. Todo esto al finalizar la intervención.

El resto de los procedimientos igual que en el grupo experimental.

Visita de selección, V1:

Cuando el paciente acuda a la consulta de cirugía torácica antes de cualquier actividad del ensayo, se pedirá al paciente/ representante legal que lea y firme un impreso de consentimiento informado que haya sido autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica y que cumpla los requisitos de las autoridades reguladoras. Si el paciente entiende las explicaciones verbales pero no puede leer ni firmar el consentimiento, se explica verbalmente todos los elementos del consentimiento informado en presencia de un testigo que no tenga relación directa ni indirecta con el estudio es decir una persona que pueda considerarse su representante legal. Como parte del procedimiento del consentimiento informado se dará a los pacientes la oportunidad de hacer al investigador cualquier pregunta sobre los posibles riesgos y beneficios de su participación en el estudio.

Tanto el paciente/representante legal como el investigador deben firmar la hoja de información al paciente (HIP) y consentimiento informado (CI) en la que reconoce que entiende la dinámica, objetivo y procedimientos del ensayo y que está dispuesto a participar en él.

En esta visita se recogerán los siguientes datos:

- Fecha de la visita.
- Obtención del consentimiento informado.
- Datos demográficos: fecha de nacimiento, sexo.
- Revisión de los criterios de inclusión y exclusión.
- Historial médico específico de la enfermedad:
Localización del tumor.
- Historia médica relevante.
- Medicación al inicio del ensayo.

Visita Aleatorización, V2:

Esta visita coincidirá con el día de la intervención.

La aleatorización se hará a nivel individual obteniendo un código único que se obtendrá de un sobre cerrado y opaco.

Cuando un paciente llegue a quirófano, se abrirá el sobre correspondiente y se aplicará el tratamiento en él estipulado.

Registraremos los datos siguientes:

-Código de aleatorización

Visita de seguimiento V3 y siguientes.

La siguiente visita se realizará en la unidad de Reanimación donde el paciente permanecerá ingresado las primeras 24 horas tras la cirugía.

Posteriormente, tras el alta a planta, será allí donde se siga la recogida de datos diariamente. Tras el alta hospitalaria nos podremos en contacto con el paciente telefónicamente a los 6 y 12 meses.

Las personas que valoran al paciente en este periodo son ciegas para la intervención.

Se registrarán los siguientes datos:

- dolor en reposo y con la tos (0h, 6h, 12h, 24h, 48h, 6 meses y 12 meses),
- Nivel de sedación,
- náuseas o vómitos,
- prurito,
- satisfacción general del manejo del dolor (al alta),
- complicaciones respiratorias (atelectasia que requiera FBC, neumonía que requiera antibiótico, insuficiencia respiratoria que requiera IET),
- complicaciones cardíacas (ACxFA, IAM, ICC),
- retención urinaria con sondaje o imposibilidad de retirada de sonda urinaria,
- día de deambulación,
- días de estancia hospitalaria,
- Estancia hospitalaria (días),
- mortalidad a los 90 días

Visita de retirada del Consentimiento:

Siempre que el médico responsable lo considere oportuno (incumplimiento del protocolo, dificultad para realizar algunas tareas...), podrá retirar el Consentimiento informado del pacientes, quedando este

fuera del estudio clínico. Para ello debe comunicar al Promotor la causa de la retirada del sujeto del Ensayo.

El paciente también puede retirar su consentimiento en participar en el estudio en cualquier momento del mismo.

Rotura de Ciego:

Siempre que el médico responsable lo considere oportuno (agravamiento de acontecimiento adversos, peligro para la vida del paciente,...) podrá solicitar al Promotor SILVIA GONZALEZ romper el ciego. Habrá un sobre cerrado y debidamente precintado por paciente con el tipo de tratamiento que le corresponda para poder romper este ciego. En este último caso especificará en cada paciente por qué se ha roto el doble ciego y cuales han sido las medidas que se han adoptado.

3.3. La duración esperada de la participación de los sujetos:

El periodo de participación de los pacientes debe cubrir desde la visita de selección hasta la visita última de seguimiento, no mas de 18 meses.

3.4. Información que deberá recogerse sobre los fallos de selección:

Para todos los pacientes que hayan firmado el consentimiento informado, pero que no se les haya incluido en la siguiente etapa, se considerarán fallos de selección, deberá recogerse en la historia clínica los motivos del fallo de selección.

4. SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

4.1. Criterios de inclusión de los sujetos: Pacientes intervenidos de manera programada de resección pulmonar mayor (lobectomías, bilobectomías o segmentectomías regladas) por videotoracoscopia.

- Sujetos de más de 18 años.
- Aquellos que otorguen consentimiento informado a participar en el estudio.

4.2. Criterios de exclusión de los sujetos:

- Edad < 18 años,

- historia de abuso de drogas,
- pacientes con dolor crónico tratados con opioides,
- cualquier contraindicación para la realización del bloqueo intradural o intercostal (enfermedades hemorrágicas, infecciones sistémicas o locales recientes, alergia a anestésicos locales o morfina, procesos expansivos de SNC, hidrocefalia o alteraciones de columna lumbar que contraindiquen la punción lumbar),
- pacientes que no quieran participar o mentalmente no competentes

4.3. Incumplimiento de criterios de selección.

Todos los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Para evitar la inclusión de pacientes no elegibles, se recomienda consultar cualquier duda con el Promotor, SILVIA GONZALEZ.

Si un paciente no cumpliera los criterios de elegibilidad y fuera incluido inadvertidamente en el estudio se deberá comunicar al Promotor SILVIA GONZALEZ, del estudio y deberá ser retirado del estudio.

4.4 Criterios de retirada de los sujetos (es decir, finalizar el tratamiento del ensayo) y los procedimientos que especifican:

Las cirugías reconvertidas a toracotomía serán excluidas del estudio.

Todo paciente puede ser retirado del ensayo en cualquier momento a criterio del investigador o por voluntad expresa del propio paciente. El motivo para la retirada del ensayo debe ser documentado y, en la medida de lo posible, se deberán realizar las evaluaciones de seguridad.

5. TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS

Todos los fármacos utilizados en este ensayo están aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Su administración y posología seguirán la respectiva información del producto/prescripción.

El producto en investigación se obtendrá por los cauces habituales del Sistema Nacional de Salud por ser un medicamento utilizado según práctica clínica habitual en este tipo de pacientes. Será distribuido desde el laboratorio a los Servicios de Farmacia del Hospital Donostia.

5.1. Producto de investigación y tratamiento de referencia:

Según la aleatorización los grupos de tratamiento serán el A y el B en proporción 1:1.

GRUPO EXPERIMENTAL (A): MORFINA INTRATECAL (bloqueo intradural a nivel L2-L3 o L3-L4).

- Según la literatura publicada, la dosis máxima recomendada es de <300mcg.
- Las dosis recomendadas son de entre 20 y 40 mcg/kg, rango que resulta demasiado amplio y además condicionado a la corrección por el peso ideal, por lo que hemos optado por hacer la discriminación de las dosis dando prioridad al criterio de la altura:
 - 150 mcg si el paciente mide < 1.60m y < 60 Kg; 200 mcg si altura entre 1.60 y 1.80 m y peso entre 60 y 100 kg; y 250 mcg, si altura > 1.80 y peso > 100 Kg.
- Además desescalamos un nivel a lo que correspondería por peso y talla en pacientes > 80 años y con clasificación ASA IV.

GRUPO CONTROL (B): LEVOBUPIVACAÍNA 0.5% INTERCOSTAL

- Utilizaremos Levobupivacaína al 0.5% a dosis de 2 mg/kg (dosis máxima 150 mg) con infiltración a nivel de la incisión superior y dos espacios superiores e inferiores. Asimismo, se realizará bloqueo intercostal del espacio del drenaje torácico.

En ambos grupos se prolongará el tratamiento hasta Visita de seguimiento

el fármaco a investigar es la morfina administrada vía intratecal.

5.2. Manipulación y almacenamiento del producto de investigación:

En condiciones normales de manipulación y administración, el producto de investigación no plantea riesgos importantes de seguridad para el personal del centro. Tome las precauciones adecuadas para evitar el contacto directo con los ojos o la piel.

El producto de investigación se depositará en una zona segura en las condiciones físicas adecuadas para los productos.

El acceso y la administración del producto en investigación se limitarán al investigador y al personal autorizado por el centro. Ambos productos deberán dispensarse o administrarse únicamente a los sujetos reclutados en el estudio de conformidad con el protocolo.

5.3. Posología y administración del producto de investigación:

- 150 mcg si el paciente mide < 1.60m y < 60 Kg;
- 200 mcg si altura entre 1.60 y 1.80 m y peso entre 60 y 100 kg;
- y 250 mcg, si altura > 1.80 y peso > 100 Kg).

En los pacientes mayores de 80 años y ASA IV se desescala un nivel a lo que le correspondería por peso y talla.

El paciente tendrá en todo momento una tarjeta identificativa en la que especificará claramente a que esta en un Ensayo Clínico, el nombre del este, el nombre del Investigador y numero de teléfono para atender cualquier situación en la que se le requiera.

5.4. Rotura del ciego.

Por ser un ensayo ciego simple la medicación asignada estará enmascarada a lo largo del ensayo para todos los participantes incluidos y para el equipo investigador.

El investigador puede desenmascarar el tratamiento asignado al paciente sólo en caso de emergencia, cuando el conocimiento de la medicación recibida en el ensayo sea esencial para el adecuado tratamiento clínico del paciente o de su bienestar. Siempre que sea posible, el clínico debe primero discutir las opciones con el Promotor SILVIA GONZALEZ del ensayo antes de abrir el ciego para el tratamiento asignado. Si esto no es posible, el clínico debe notificarlo al Promotor, tan pronto como le sea posible, pero sin revelar el tratamiento asignado que se ha desenmascarado a menos que esta información sea importante para la seguridad del resto de pacientes incluidos en el ensayo. Los datos y la razón del desenmascaramiento deben ser registrados en la historia clínica.

5.5. Tratamiento concomitante.

Se anotará en el CRD como medicación previa, toda la medicación que haya tomado o esté tomando el paciente en las 4 semanas previas a la firma del Consentimiento.

Toda la medicación concomitante administrada durante el estudio se anotará en el CRD junto con la indicación, información sobre la dosis, modo de administración, fecha de inicio y fecha de finalización. Se dará por válida la anotación con el nombre comercial del fármaco, a excepción de medicamentos o preparados farmacéuticos en los que esta información no esté disponible o sean de elaboración en farmacias, en los cuales se anotarán los principios activos.

Todo cambio en la posología de cualquier medicación concomitante (cambio en la dosis o en la frecuencia) debe anotarse en el CRD, indicando el nombre del medicamento, la dosis, su frecuencia de administración, las fechas de comienzo y terminación y la indicación.

A todos los pacientes se les administrará la misma pauta de opioides y AINEs IV en el perioperatorio:

- Intraoperatorio: Fentanilo IV en la inducción anestésica (2mcg/kg) y durante la intervención (1mcg/kg) según demanda; Paracetamol 1 gr IV tras la inducción anestésica y Dexketoprofeno 50 mg IV previo a la inducción anestésica; Dexametasona 8 mg IV tras la inducción. (Salvo contraindicación).
- Postoperatorio: Paracetamol 1 gr/8h IV; Dexketoprofeno 50 mg/12h IV (48h); Nolotil 2g/8h IV alternando; Bolos de morfina IV 0.05 mg/kg cada 4 horas.
- También se pautará medicación antiemética (ondansetrón 4 mg cada 8 horas; y de rescate droperidol 0.0625 mg IV cada 8 horas) y protección gástrica (omeprazol 40 mg IV cada 24h).

5.6. Cumplimiento terapéutico.

Los productos de investigación se administrarán bajo la supervisión del personal del centro en la visita 2. La dosis y fecha de administración se registrarán en el CRD en cada visita. Se cumplirá el régimen posológico definido en el protocolo.

Si el clínico cree que hay irregularidades importantes en el cumplimiento, se comentarán con el monitor y, si procediese, se apartará al sujeto del estudio.

6. VALORACIÓN DE LA EFICACIA

6.1. Variables de eficacia

Variables principales:

- Cuantificación del dolor postoperatorio. El dolor lo cuantificaremos con la EVN (Escala verbal numérica), escala con la que los pacientes dan una puntuación del 1 al 10 al dolor que sienten y con la cantidad de morfina de rescate administrada.

Variables secundarias:

- Valoración del dolor crónico, con encuesta telefónica al paciente a los 6 y 12 meses de la intervención.
- Las náuseas y/o vómitos las cuantificaremos en función de las dosis de antieméticos administradas.
- La depresión respiratoria la valoraremos con los datos de pulsioximetría y frecuencia respiratoria.
- Nivel de sedación, con la escala RASS.
- prurito, presencia/ausencia
- satisfacción general del manejo del dolor (al alta), con la “five points scale”.
- complicaciones respiratorias (atelectasia que requiera FBC, neumonía que requiera antibiótico, insuficiencia respiratoria que requiera IET), presencia/ausencia.
- complicaciones cardíacas (ACxFA, IAM, ICC), presencia/ausencia
- retención urinaria con sondaje o imposibilidad de retirada de sonda urinaria, presencia/ausencia
- día de deambulación,
- días de estancia hospitalaria,
- mortalidad a los 90 días, presencia/ausencia

Archivo y tratamiento de los datos:

Se realizará siguiendo las normas previstas en el Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Cumplimentación de los Cuadernos de Recogida de Datos, firma y archivo:

Los Cuadernos de Recogida de Datos serán aportados por el Promotor SILVIA GONZALEZ - investigador PRINCIPAL.

Estos documentos se utilizarán para transmitir a las Autoridades Sanitarias toda la información recogida a lo largo del desarrollo de este estudio. El investigador principal conservará en su poder el original y él mismo o la persona designada por él será responsable de anotar todos los datos en los CRD y de firmarlos y fecharlos en las páginas oportunas. Es esencial que todas las fechas que aparezcan en el Cuaderno de Recogida de Datos, sean las fechas en las que se efectuaron dichos exámenes.

Las correcciones se efectuarán simplemente tachando con una línea los datos incorrectos y escribiendo al lado los nuevos. Todas las correcciones se acompañarán de las iniciales de la persona que las efectuó y de la fecha. Los datos a corregir no se tacharán de forma que no se puedan ver, ni se empleará líquido corrector o goma de borrar. Una copia del Cuaderno de Recogida de Datos de cada paciente podrá ser enviado a la Agencia

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de finalizar el estudio, cuando las Autoridades Sanitarias así lo requieran.

Archivo de los datos originales:

Todos los documentos esenciales del ensayo clínico deberán conservarse durante al menos 5 años tras la finalización del ensayo o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables.

Deberán archivarse los registros de los pacientes, los documentos originales, los CRD, y la correspondencia entre el Comité Ético y el Promotor. Las historias clínicas de los pacientes y los demás datos originales deberán conservarse durante el período máximo de tiempo permitido por el hospital.

Si un investigador se traslada a otro Centro, se retira de la investigación o se jubila, la responsabilidad de la conservación de los registros podrá transferirse a otra persona (ejemplo: otro investigador) que esté conforme en aceptar dicha responsabilidad. Se notificará y acordará con el Promotor SILVIA GONZALEZ el hecho de esta transferencia de información.

Tratamiento, control y verificación de los datos:

Para cada sujeto incluido en el estudio deberá completarse de manera legible el CRD, que será firmado por el Investigador.

Además de los Cuadernos de Recogida de Datos, el Investigador deberá mantener los demás registros de los sujetos, que incluirán las fechas de las revisiones y los datos referentes a: historia clínica, signos vitales, exámenes efectuados y eventuales acontecimientos adversos. Toda esta información constituye los “datos originales”.

Todos los datos que se registren en los CRDs deberán encontrar respaldo en los datos originales.

Es importante que los informes originales se encuentren disponibles para su revisión debido a

la posibilidad de que se produjeran inexactitudes o confusiones en la transcripción de los datos desde los documentos originales a los CRD.

Los CRD deben mantenerse de manera adecuada y actualizada, de forma que siempre reflejen las últimas observaciones de los pacientes incluidos en el estudio. El monitor del estudio revisará los CRD.

Una vez finalizado el ensayo clínico, el Consentimiento Informado se archivará con una copia del CRD completo en el archivo del ensayo clínico. Las historias de los pacientes y los demás datos originales deberán conservarse durante el período máximo de tiempo permitido por el hospital.

La monitorización del estudio será responsabilidad del promotor.

Se entiende que el monitor responsable se pondrá en contacto y visitará periódicamente al investigador y que éste permitirá, cuando así se le solicite, la inspección de los archivos del ensayo (Cuadernos de Recogida de Datos y otra documentación pertinente), siempre que se respete el derecho a la intimidad del paciente en conformidad con las disposiciones locales. Es responsabilidad del monitor la inspección regular del CRD durante el estudio en intervalos regulares para verificar el cumplimiento del protocolo, así como la integridad, consistencia y exactitud de los datos introducidos en el mismo. El monitor podrá acceder, además, a los informes de laboratorio y otros registros de los pacientes necesarios para verificar las entradas en el CRD. El investigador (o la persona delegada por éste) colaborará con el monitor para resolver cualquier problema que surja durante las visitas de monitorización.

7. VALORACIÓN DE SEGURIDAD

7.1. Variables de seguridad.

Las variables relacionadas con la seguridad son evaluaciones generales de tolerabilidad y toxicidad informadas por el paciente o por el clínico e informes de acontecimientos adversos que incluyen relación, gravedad, acción tomada y evolución.

7.2. Evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.

En todas las visitas, los métodos usados para detectar los Acontecimientos Adversos (AA) y Acontecimientos Adversos Graves (AAG) serán A TRAVÉS del equipo de investigación.

Todos los AA que aparezcan durante el ensayo clínico serán registrados en el CRD que incluirá fecha de inicio, descripción, gravedad, intensidad, tratamiento, relación de causalidad y desenlace.

Se realizará un seguimiento de los efectos adversos en cada visita anotando la fecha de finalización en el CRD.

Un Acontecimiento Adverso es cualquier acontecimiento clínico desfavorable, no deseado y no planeado en la forma de signos, síntomas, enfermedad u observaciones de laboratorio o psicológicas que se presentan en un sujeto que participa en este estudio independientemente de la relación causal. El investigador debe evaluar y documentar la gravedad, duración, relación

con el medicamento del estudio, acción tomada y evolución del acontecimiento. Las hospitalizaciones que fueron planeadas antes de que el paciente ingresara en este registro (es decir, cirugía electiva o programada concertada antes de la inclusión del paciente en el estudio) no se considerarán como acontecimientos adversos.

Además, el investigador valorará la relación de causalidad de los acontecimientos adversos según la clasificación que se detalla a continuación:

- Probable: Si existe una relación temporal sin otros posibles factores causales, y mejora tras la retirada o disminución de la dosis del fármaco y/o existe recurrencia del acontecimiento adverso tras la reexposición al fármaco, o una prueba de laboratorio específica confirma la relación.
- Posible: Si existe una relación temporal pero puede coexistir con otros posibles factores causales. No tiene por qué observarse mejoría tras la retirada o disminución de dosis del fármaco.
- Improbable: No existe relación temporal o ésta es dudosa y/o existe la certeza o probabilidad de otros factores causales.

Un Acontecimiento Adverso Grave se define como cualquier acontecimiento adverso que da como resultado alguno de los siguientes: muerte; amenaza para la vida: un acontecimiento adverso en el cual el sujeto estuvo en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento.

7.3. Acontecimientos de especial interés:

Un AE de especial interés es todo AE que, a petición de un organismo regulador, figure en el Plan de gestión de riesgos, o que cumpla otro criterio que requiera una comunicación urgente no convencional, incluso aunque el AE no satisfaga los criterios de comunicación urgente por “grave”, “inesperado” y “asociado al uso del medicamento”.

7.4. Registro y comunicación de acontecimiento adversos:

La información mínima inicial para la notificación de un acontecimiento adverso debe incluir lo siguiente:

- Descripción del acontecimiento adverso.
- Fecha de comienzo del mismo.
- Sexo y edad (o fecha de nacimiento) del paciente.
- Nombre y dirección del clínico que realiza la notificación.
- Si considera que existe o no relación de causalidad con los fármacos en estudio.

De acuerdo con las disposiciones de este protocolo, el investigador deberá aceptar estas responsabilidades.

Las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) son todos aquellos acontecimientos

adversos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación ocurridos durante el estudio. El formulario para la notificación de AAG al Promotor SILVIA GONZALEZ estará en el archivo del estudio.

7.5. El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos:

Los acontecimientos adversos no graves se registraran desde que se firma el consentimiento informado, durante el periodo de tratamiento y hasta la visita final.

Después de realizar el informe inicial del AA, el investigador deberá seguir de forma activa a cada paciente y facilitar mas información de su estado. Durante el ensayo, se seguirán todos los AA hasta su resolución o hasta que se establezca el estado, salvo que el investigador considere que es improbable que el episodio remita debido a la enfermedad subyacente.

8. ESTADISTICA

8.1. Descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados:

Se realizará el análisis descriptivo de variables mediante media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Se analizará la distribución de los dos grupos de la variable de interés mediante prueba de Ji cuadrado (X^2) y t-student para variables categóricas y cuantitativas respectivamente.

Se comparará la proporción de éxito (menor cantidad de analgesia de rescate) en los dos grupos mediante X^2 . Se calculará también el RR por estimación puntual y por intervalo al 95%.

Para todo ello, se utilizará la versión 14.1 del programa estadístico STATA®.

8.2 El numero previsto de sujetos que se incluirán:

Estimando una media del dolor en el grupo experimental de 2.5 en la escala EVN y de 3.5 en el grupo control, con un poder estadístico del 80%, teniendo en cuenta un tipo de test bilateral y un alfa de 0.05, consideramos que necesitamos 68 pacientes por grupo.

9. ETICA

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

El protocolo final del ensayo, incluida la versión final del consentimiento informado, deberá ser aprobado o contar con un dictamen favorable por escrito del Comité Ético correspondiente. El Promotor del ensayo es responsable de informar al Comité Ético de cualquier modificación al protocolo de acuerdo con los requerimientos locales.

Las aprobaciones/autorizaciones/notificaciones, donde se requieran, estarán en cada centro y completamente documentadas antes del inicio del estudio.

Realización ética del ensayo

El ensayo se llevara a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Practica Clínica y siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento en materia de ensayos clínicos.

Información y Consentimiento del Paciente

Se proporcionará para cada paciente un formulario de consentimiento informado del paciente. Antes del inicio del estudio, el investigador debe tener por escrito la aprobación favorable del Comité correspondiente sobre dicho formulario de Consentimiento Informado y sobre cualquier otra información escrita que se proporcione a los pacientes (si es necesario). La aprobación por escrito del Comité junto con el Consentimiento Informado aprobadas serán archivadas en las carpetas del estudio. Ningún paciente será incluido en el estudio si no ha consentido expresamente una vez informado de todo lo aquí establecido.

Los modelos de Consentimiento Informado se incluyen en un documento aparte. Cada paciente conservará una copia de ambos documentos.

Confidencialidad

Todos los registros que identifiquen al sujeto serán confidenciales y no serán puestos a disposición pública. Los datos recogidos deben ser enviados por el clínico de forma que la identificación del paciente no sea evidente. Por lo tanto, el clínico responsable del tratamiento es la única persona capaz de identificar al paciente. Los hallazgos de los estudios que sean almacenados electrónicamente se almacenarán de acuerdo con las leyes vigentes de protección de datos. El clínico mantendrá una lista para permitir que se puedan identificar los registros de los pacientes en caso de dudas.

Con anterioridad a la recogida de datos y al consentimiento expreso del paciente, el investigador le informará que sus datos de salud (ya consten en su historia clínica ya los proporcione como consecuencia de su participación en el estudio) serán recogidos en CRDs y serán almacenados y tratados por el investigador. Asimismo, el investigador les solicitará su consentimiento expreso

para que accedan a los datos que consten en su historia clínica las siguientes personas: las autorizadas por el Promotor del estudio SILVIA GONZALEZ con la finalidad de verificar los datos y procedimientos del mismo; las autoridades sanitarias y el CEIm siempre y cuando todos ellos mantengan en todo momento la confidencialidad de sus datos. Todos los datos de los pacientes facilitados por los investigadores y obtenidos durante el estudio serán confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, que la desarrolla y únicamente serán utilizados con el propósito de satisfacer los objetivos de investigación.

10. FINANCIACIÓN Y SEGURO.

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realizan en España deben llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, siempre que no se opongan a lo dispuesto en el Real Decreto RD1090/2015. Ello incluye la posibilidad de inspección por representantes de las Autoridades Sanitarias en cualquier momento. El investigador manifiesta su conformidad a la inspección de los documentos del estudio por representantes de las Autoridades Sanitarias.

Son responsabilidades del Promotor SILVIA GONZALEZ-Investigador:

- a) Firmar el protocolo del ensayo clínico.
- b) Solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- c) Conocer a fondo las propiedades del medicamento en investigación.
- d) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en el Real Decreto RD 1090/2015.
- e) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- f) Notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y a los Comités Éticos implicados, de forma individual, todas las reacciones adversas graves e inesperadas en los tiempos establecidos en el RD 1090/2015.
- g) Garantizar que todas las personas implicadas en el ensayo clínico respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- h) Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica CEIm de la marcha del ensayo.
- i) Elaborar y firmar el informe final del ensayo clínico.

Con respecto a cualquier responsabilidad directa o indirecta derivada del uso de los medicamentos en investigación en este estudio, se tendrán en cuenta los requisitos de la normativa vigente en España. El sistema público de salud asume la responsabilidad legal en nombre de los investigadores y de sus colaboradores por los posibles daños causados a los pacientes, siempre que los investigadores y

colaboradores hayan seguido las instrucciones de este protocolo y que, tanto unos como otros, realicen el estudio de acuerdo con las normas de la práctica científica, las técnicas adecuadas y las experiencias actuales.

La responsabilidad legal quedará cubierta por un seguro cuyo certificado y número de póliza quedará a disposición de los comités éticos involucrados y los investigadores correspondientes

11. POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

En el protocolo, y en el resumen del protocolo, esta el compromiso expreso del Promotor SILVIA GONZALEZ de publicar los resultados del ensayo tanto si fueran positivos como si fueran negativos.

Después de la finalización del análisis estadístico, los resultados obtenidos como consecuencia de la investigación clínica serán revisados y discutidos por el equipo investigador. El Promotor elaborará el informe final en colaboración con el resto de investigadores que han participado en el ensayo.

El Promotor revisará todas las peticiones de publicación de resultados del presente estudio. El Promotor SILVIA GONZALEZ reconoce la importancia de la difusión de los resultados, y, por tanto, acepta que los Investigadores Principales transmitan los mismos en parte o en su totalidad, siempre y cuando el manuscrito haya sido aprobado antes por él, pudiendo requerir cambios que se consideren necesarios para garantizar la calidad y proteger los derechos de propiedad intelectual. El Investigador Principal entiende y acepta que en determinadas condiciones, la publicación de resultados deberá retrasarse para garantizar la calidad científica e integridad de los datos, por ejemplo, hasta que se disponga de los resultados en un número de centros que sea representativo del estudio. El Investigador Principal entiende y acepta que el Promotor ostenta la potestad de decidir el momento preciso en que los datos pueden ser difundidos. Mediante la firma del presente protocolo, el Investigador Principal acepta los términos de la política de publicaciones del Promotor SILVIA GONZALEZ y se compromete a respetarlos.

Las publicaciones derivadas del ensayo se registrarán por las previsiones del artículo 38 del Real Decreto 1090/2015 y conforme al cual, constituye una obligación del promotor la publicación de los resultados del estudio en revistas científicas, garantizando, en todo momento, el anonimato de los sujetos participantes en el mismo. El Promotor del estudio SILVIA GONZALEZ se compromete a difundir los resultados del presente estudio, en reuniones científicas apropiadas y/o publicarlos en revistas de reconocido prestigio.

Los resultados tanto positivos como negativos serán comunicados a los CEIC y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

BIBLIOGRAFIA MÁS RELEVANTE

1. Gregory W. Fischer and Edmond Cohen: An update on anesthesia for thoroscopic surgery. *Current Opinión in anaesthesiology* 2010, 23; 7-11.
2. Ming-Chang Kao, Cing-Hung Lan, Chun-Jen Huang: Anesthesia for awake video-assisted thoracic surgery. *Acta aneaesthesiologica Taiwanica* 50 (2012) 126-130.
3. Jie Ae Kim, Tae Hyeong KIM, Mikyung Yang, Mi Sook Gwak, Gaab Soo Kim, Myung Joo Kim, Hyun Sung Kho, and woo Seok Sim: Is intravenous Patient Controlled Analgesia Enough for pain control in patients who underwent Thoracoscopy?. *J Korean Med Sci* 2009; 24:930-5.
4. R. Meierhenrich, D. Hock, S. Kühn, E. Baltes, B. Muehling, R. Muche, M. Georgieff and G. Gorsewski: Analgesia and pulmonary function after lung surgery: is a single intercostal nerve block plus patient-controlled intravenous morphine as effective as patient-controlled epidural anaesthesia? A randomized non-inferiority clinical trial. *British Journal of Anaesthesia* 106 (4):580-9 (2011).
5. Kristin Julia Steinhordottir, Lorna Wildgaard, Henrik Jessen Hansen, René Horsleben Petersen and Kim Wildgaard: Regional analgesi for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 45 (2014) 959-966.
6. Hee Chul Yang, Ja-young Lee, Soyeon Ahn, Sukki Cho, Kwhanmien Kim, Sanghoon Jheon, Jun Sung Kim. *Journal of Thoracic Disease* 2015; 7(11):1960-1969.
7. Steinhorsdottir K.J., Wildgaard L., Hansen H.J., Petersen R.H., Wildgaard K. Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: A systematic review. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2014. 45(6) (pp 959-966).
8. Mugabure Bujedo B., González Santos S., Uría Azpiaz A., Torán García L. Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2012; 19(2): 72-94.
9. Virlos I., Clements D., Beynon J., Ratnalikar V., Khot U. Short-term outcomes with intrathecal versus epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery. *British Journal of Surgery* 2010; 1401-1406
10. Kim Wildgaard, Rene H. Petersen, Henrik J. Hansen, Hasse Moller-Sorensen, Thomas K. Ringsted and Henrik Kehlet. Multimodal analgesic treatment in video-assisted thoracic surgery lobectomy using an intraoperative intercostal catheter. *European Journal of Cardio Thoracic*

Surgery 41 (2012) 1072-1077.