



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA
LIDOCAÍNA INYECTADA EN LA GRASA
PERIFÉRICA DE PACIENTES SOMETIDOS
A TORACOTOMÍA: EFECTO ANALGÉSICO
PARA EL CONTROL DEL DOLOR DE
HOMBRO IPSILATERAL E IMPACTO NEURO-
FUNCIONAL SOBRE EL HEMIDIAFRAGMA
INTERVENIDO**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctorando

Carlos Martínez Barenys

Directores:

Dr. J.F. Julián Ibañez

Dra. E. Montané Esteva

Tutor

Dr. J.F. Julián Ibañez

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departamento de Cirurgia

BARCELONA - JUNIO 2019

“Cada esfuerzo añade un poco más de oro a un tesoro que nada en el mundo puede sustraer”

Simone Weil

Esta Tesis es la culminación de un trabajo de varios años que no hubiera sido posible sin la colaboración de muchas personas a las que, en estas líneas, sin orden concreto y esperando no olvidarme de nadie, espero poder mostrar mi sincero agradecimiento.

A mis directores de Tesis; la Dra. Eva Montané, el Dr. Juan Francisco Julián y, previamente, el Dr. Benjamí Oller por haberme guiado en el proceso de elaboración de este trabajo y por haberme animado a continuar cuando las fuerzas flaqueaban.

A la Unidad de Patología Neuromuscular del HUGTiP en su conjunto y muy especialmente al Dr. Jaume Coll y la Dra. Alicia Martínez Piñeiro por haber apostado por este proyecto y por colaborar, mucho mas allá de lo que la simple profesionalidad puede alcanzar.

Al Dr. Jordi Busquets, Dr. Oriol Cervantes, Dra. Anabel Jiménez, Dra. Teresa Pintanel y Dra. Esther Martínez del Servicio de Anestesiología y Reanimación, por su colaboración en este proyecto y su labor diaria en el quirófano que compartimos.

A todo el equipo de enfermería de la Unidad de Reanimación por la colaboración en el registro de datos y sobretodo, por cuidar de “nuestros” pacientes con la dedicación y el buen hacer que demuestran a diario.

AGRADECIMIENTOS

A todos lo que hacen posible que cada día saquemos adelante el quirófano de cirugía Torácica; la Sra. Esther Sauqué desde la supervisión, enfermería de quirófano (Sras. Eli Benedi, Thais Salmerón, Laura Zapater, Muntsa Cuní, Laura Parra.....), celadores (Miguel, Dani, Carlos...), auxiliares y personal de limpieza.

A la Sra. Cristina Herrero por la monitorización del Ensayo clínico que constituye el segundo trabajo de esta Tesis sin pedir nada por ello, espero que estas líneas compensen, en parte, tú inestimable ayuda.

A la Dra. Ana María Barriocanal por su ayuda para sortear las dificultades para arrancar el segundo Trabajo de esta Tesis.

A la Dra. Elisabeth Nogué Pujadas por su colaboración junto con todo el Servicio de Farmacia del HUGTiP en la planificación y realización de este proyecto.

Al Dr. Josep Roca, Jefe de la Unidad de Epidemiología, por su asesoramiento y ayuda en el análisis y comprensión de los resultados obtenidos.

A la Dra. Roser García Guasch por enseñarme lo que es la dedicación y, sobretodo, la ilusión por el trabajo bien hecho.

A mis Jefes de Servicio, Dr. Julio Astudillo, primero y Dr. Pedro López de Castro actualmente, por haberme enseñado casi todo lo que sé sobre este bello oficio de la cirugía y, sobretodo, por haberme enseñado que sólo con dedicación, integridad y vocación de servicio al paciente se puede optar a la excelencia.

A mis compañeros en el servicio de Cirugía Torácica, Dr. García Reina, Dra. Fernández Araujo y en especial, a la Dra. Esther Caldellas por las impagables risas mientras monitorizábamos pacientes en la REA a las 6 de la tarde.

A la Sra. Esther Miravet por todo lo que haces por nosotros, dentro y fuera del Servicio de Cirugía Torácica.

Y, ya fuera de esa montaña que compartimos llamada Can Ruti, quiero agradecer a todos aquellos que, desde mi infancia, me han enseñado, sin ellos no habría llegado hasta aquí, ni sería la persona que soy.

Finalmente, a mi familia.

A vosotros sólo puedo daros gracias por todo; sin vosotros, simplemente nada sería.

A **A:** Amper

A/A: Antitérmico-Analgésico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINEs: Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

AL: Anestésico Local

ASA: American Society of Anesthesiologists

AUC: Área bajo la curva

B **BIS:** Índice Biespectral

C **CAM:** Concentración alveolar mínima

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CI: Consentimiento informado

CMAF: Compound muscle action potential

CN: Código Nacional del Registro de Medicamentos

CPT: Capacidad pulmonar total

CRD: Cuaderno de registro de datos

CRF: Capacidad residual funcional

CVF: Capacidad vital forzada

D **DHIT:** Dolor de hombro ipsilateral a la toracotomía

DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

E **EA:** Evento adverso

EAG: Evento adverso grave

EC: Ensayo clínico

ECM: Esternocleidomastoideo.

EDGAR: Electronic Data Gathering, Analysis, and Retrieval System

EMG: Electromiografía /electromiograma

EIC: Espacio intercostal

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

ESTS: European Society of Thoracic Surgeons

EVA: Escala visual analógica

F **FEV₁**: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

H **HUGTiP**: Hopsital Universitari Germans Trias i Pujol

I **IMC**: Índice de masa corporal

M **Mab**: Músculos abdominales

MICE: Músculos intercostales externos

MICI: Músculos intercostales internos

MR: Músculos respiratorios

N **Na⁺**: Sodio

Nm: Motoneurona

Ns: Neurona sensitiva

Nv1: Neurona vegetativa preganglionar

Nv2: Neurona vegetativa postganglionar

O **OMS**: Organización Mundial de la salud

P **PCA**: Patient Controlled Analgesia

Pdi: Presión transdiafragmática

Pes: Presión esofágica

PFR: Pruebas funcionales respiratorias

Pga: Presión gástrica

pK_a: Constante de disociación

PM: Peso molecular

PV: Patrón ventilatorio

R **RAGI**: Reacción adversa grave e inesperada

RATS: Robot asisted thoracic surgery

REec: Registro Español de Ensayos clínicos

S SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SEPAR: Sociedad Española Neumología y Cirugía Torácica

SF: Servicio de Farmacia HUGTiP

SNS: Sistema Nacional de salud

T TOF: Train of four (method)

U UE: Unión Europea

UM: Unidad motora

V V: Voltio

VA: Volumen alveolar

VATS: Video asisted thoracoscopic surgery

VO₂: Consumo de oxígeno

VPE: Volúmenes pulmonares estáticos

VR: Volumen residual

VRI: Volumen de reserva inspiratorio

Vt: Volumen tidal

RESUMEN / ABSTRACT

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. DOLOR: DEFINICIÓN, TIPOS Y CARACTERÍSTICAS.....	5
1.1.1. DOLOR AGUDO Y DOLOR CRÓNICO.....	6
1.1.2. DOLOR NOCICEPTIVO Y DOLOR NEUROPÁTICO.....	7
1.2. NEUROANATOMÍA DEL DOLOR.....	11
1.2.1. SISTEMAS PERIFÉRICOS: NOCICEPTORES.....	11
1.2.2. NEURONAS NOCICEPTIVAS DE LA MEDULA ESPINAL Y VIAS ASCENDENTES NOCICEPTIVAS.....	14
1.2.3. MECANISMOS TÁLAMO-CORTICALES.....	16
1.3. DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO.....	18
1.3.1. INCIDENCIA Y FACTORES IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	18
1.3.2. DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA TORÁCICA.....	21
1.3.3. EL DOLOR DEL HOMBRO IPSILATERAL TRAS TORACOTOMÍA.....	24
1.3.3.1 <i>Incidencia y características.....</i>	24
1.3.3.2 <i>Elementos anatómicos relacionados con el DHIT.....</i>	24
1.3.3.2.1 <i>Biomecánica del hombro.....</i>	28
1.3.3.2.2 <i>Inervación del miembro superior.....</i>	29
1.3.3.2.3 <i>El nervio supraescapular.....</i>	29
1.3.3.2.4 <i>El nervio frénico.....</i>	30
1.3.3.3 <i>Elementos funcionales relacionados con el DHIT.....</i>	33
1.3.3.3.1 <i>Músculos respiratorios.....</i>	33

1.4. ESTRATEGIAS ANALGÉSICAS PARA CONTROL DEL DHIT	45
1.4.1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES).....	45
1.4.2. ANALGESIA EPIDURAL TORÁCICA.....	45
1.4.3. ANALGESIA INTRAPLEURAL.....	46
1.4.4. BLOQUEO NERVIOS SUPRAESCAPULAR.....	46
1.4.5. BLOQUEO INTERESCALÉNICO DEL PLEXO BRAQUIAL.....	47
1.4.6. BLOQUEO CERVICAL DEL NERVIOS FRÉNICOS.....	48
1.4.7. BLOQUEO INTRATORÁCICO DEL NERVIOS FRÉNICOS.....	49
1.5. ELECTROMIOGRAFÍA. BASES ANATÓMICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS	51
1.5.1. BASES ANATÓMICAS.....	51
1.5.1.1. <i>Fibra nerviosa y nervio</i>	52
1.5.1.2. <i>Fibra muscular y músculo</i>	53
1.5.2. BASES ELECTROFISIOLÓGICAS.....	55
1.5.3. ANESTÉSICOS LOCALES Y CONDUCCIÓN AXONAL.....	59
1.5.3.1. <i>Mecanismo y lugar de acción de los anestésicos locales</i>	59
1.5.3.2. <i>Cinética del comienzo y la duración de acción de los anestésicos locales</i>	61
1.6. EVALUACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA	67
1.6.1. DEBILIDAD, PARÁLISIS Y FATIGA MUSCULAR.....	68
1.6.2. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS M.R.....	69
1.6.2.1. <i>Valoración clínica</i>	70
1.6.2.2. <i>Técnicas radiológicas</i>	71
1.6.2.3. <i>Pruebas de funcionalismo respiratorio</i>	74
1.6.2.4. <i>Electromiografía</i>	78
2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO	81
3. HIPÓTESIS	87
3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO ESTUDIO 1.....	89
3.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO ESTUDIO 2.....	90

4. OBJETIVOS	91
4.1. OBJETIVOS ESTUDIO 1	93
4.2. OBJETIVOS ESTUDIO 2	94
5. MATERIAL Y MÉTODOS	95
5.1. METODOLOGÍA ESTUDIO 1	97
5.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	97
5.1.2. SELECCIÓN Y RETIRADA DE LOS SUJETOS.....	97
5.1.3. TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS.....	99
5.1.4. ALEATORIZACIÓN.....	100
5.1.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	100
5.1.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	104
5.1.7. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD.....	107
5.1.8. ASPECTOS ÉTICOS.....	107
5.2. METODOLOGÍA ESTUDIO 2	108
5.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	108
5.2.2. SELECCIÓN Y RETIRADA DE LOS SUJETOS.....	108
5.2.3. TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS.....	110
5.2.4. ALEATORIZACIÓN.....	112
5.2.5. CIEGO Y APERTURA DEL CIEGO.....	113
5.2.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	113
5.2.7. EVENTOS / ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	115
5.2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	120
5.2.9. PROCEDIMIENTOS DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES.....	123
5.2.9.1. <i>Estudio electrofisiológico del nervio frénico</i>	123
5.2.9.2. <i>Técnica anestésica</i>	133
5.2.9.3. <i>Evaluación funcional respiratoria</i>	134
5.2.10. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD.....	137
5.2.11. ASPECTOS ÉTICOS.....	137
5.2.12. MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DEL REGISTRO.....	140
5.2.13. FINANCIACIÓN Y SEGUROS.....	140

6. RESULTADOS	141
6.1. RESULTADOS ESTUDIO 1	143
6.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	143
6.1.1.1. <i>Características basales</i>	143
6.1.1.2. <i>Análisis de la evolución temporal del dolor post-quirúrgico</i>	145
6.1.2. ANÁLISIS COMPARATIVO.....	147
6.1.2.1. <i>Análisis de los factores potencialmente relacionados con el dolor post-quirúrgico</i>	147
6.1.2.2. <i>Análisis de las necesidades analgésicas post-quirúrgicas</i>	152
6.1.2.3. <i>Seguridad de las técnicas del estudio</i>	155
6.2. RESULTADOS ESTUDIO 2	156
6.2.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO Y HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS.....	156
6.2.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DHIT Y DEL DOLOR A NIVEL DE LA TORACOTOMÍA.....	158
6.2.2.1. <i>Análisis univariante del dolor postquirúrgico</i>	158
6.2.2.2. <i>Análisis multivariante del dolor postquirúrgico</i>	164
6.2.2.3. <i>Evaluación de los requerimientos analgésicos postquirúrgicos</i>	166
6.2.3. ANÁLISIS DEL FUNCIONALISMO DEL NERVIIO FRÉNICO Y DE LA MOTILIDAD DEL HEMIDIAFRAGMA DEL HEMITÓRAX INTERVENIDO.....	169
6.2.3.1. <i>Evaluación electroneurográfica del eje nervio frénico-diafragma</i>	169
6.2.3.2. <i>Evaluación radiológica postquirúrgica del hemidiafragma intervenido</i>	178
6.2.4. ANÁLISIS DEL FUNCIONALISMO RESPIRATORIO POST-QUIRÚRGICO.....	179
6.2.4.1. <i>Análisis univariante de los valores espirométricos</i>	179
6.2.4.2. <i>Análisis multivariante de los valores espirométricos</i>	181
6.2.5. ANÁLISIS DE MORBIMORTALIDAD Y SEGURIDAD DE LA TÉCNICA.....	183
6.2.5.1. <i>Análisis de la estancia media y morbi-mortalidad post-quirúrgica</i>	183
6.2.5.2. <i>Eventos y/o acontecimientos adversos relacionados con medicamentos</i>	185

7. DISCUSIÓN	187
7.1. ETIOLOGÍA DEL DHIT.....	189
7.2. INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DHIT.....	190
7.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE DHIT.....	191
7.3.1. ABORDAJE QUIRÚRGICO.....	191
7.3.2. ANALGESIA PERIDURAL.....	192
7.3.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	193
7.3.4. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS.....	194
7.3.4.1. <i>Sexo</i>	194
7.3.4.2. <i>Edad</i>	195
7.4. TRATAMIENTO DEL DHIT.....	196
7.5. EVALUACIÓN DE LA REPERCUSIÓN ELECTRONEUROGRÁFICA DE LA INFILTRACIÓN DE LA GRASA PERIFRÉNICA CON LIDOCAÍNA.....	198
7.6. REPERCUSIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA.....	201
7.7. SEGURIDAD DE LA TÉCNICA y MORBIMORTALIDAD.....	204
7.8. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	205
7.9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	207
8. APLICABILIDAD, DIFUSION E IMPACTO	209
8.1. APLICABILIDAD.....	211
8.2. DIFUSIÓN.....	211
8.3. IMPACTO.....	213
9. CONCLUSIONES	217
10. BIBLIOGRAFÍA	221
11. ANEXOS	237
11.1 PROTOCOLO DOLOR SEVERO CIRUGÍA TORÁCICA.....	239
11.2 HOJA RECOGIDA DATOS ESTUDIO 1.....	240
11.3 CERTIFICADO APROBACIÓN CEIC HUGTiP ESTUDIO.....	243
11.4 CERTIFICADO APROBACION CEIC HUGTiP ESTUDIO 2.....	244
11.5 AUTORIZACIÓN AEMPS. ESTUDIO 2.....	245
11.6 HOJA DE INFORMACIÓN y C.I. ESTUDIO 2.....	248
11.7 ARTÍCULO ESTUDIO 1. EJCTS.....	252
11.8 ÍNDICE DE TABLAS.....	259
11.9 ÍNDICE DE FIGURAS.....	260

1. INTRODUCCIÓN

El dolor agudo postoperatorio aparece como consecuencia de la agresión quirúrgica y constituye uno de los principales factores que demoran la recuperación funcional del paciente y el alta hospitalaria. El tratamiento del dolor, junto con la disminución del estrés per-operatorio, la rehabilitación y la nutrición precoces, disminuyen la morbi-mortalidad postoperatoria y forman la base del manejo actual del paciente quirúrgico.¹ Actualmente, pese a disponer de amplios conocimientos sobre la fisiopatología del dolor agudo postoperatorio y de fármacos eficaces para su tratamiento, aproximadamente la mitad de los pacientes refieren dolor moderado-intenso en el periodo postoperatorio.²

Para el tratamiento farmacológico del dolor agudo postoperatorio disponemos de tres grupos de analgésicos:

1. los anestésicos locales (AL), que se subdividen en ésteres y amidas, utilizados para la infiltración local de la herida y/o para obtener bloqueos nerviosos centrales y periféricos.
2. los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y los antitérmicos-analgésicos (A/A)
3. los opioides.

En la mayoría de casos, la administración individualizada de estos fármacos a dosis altas, es capaz de controlar el dolor postoperatorio; sin embargo las dosis requeridas para obtener una analgesia eficaz inducen efectos indeseables incompatibles con el bienestar del paciente.

INTRODUCCIÓN

Para solventar el problema se introduce el concepto de *analgesia balanceada multimodal* en la que se administran simultáneamente dos o más analgésicos, lo que permite disminuir las dosis de cada uno de los fármacos y de esta forma mantener una analgesia eficaz disminuyendo los efectos adversos, considerándose el gold standard en la cirugía torácica actual.³

Puesto que las interacciones entre fármacos se producen tanto para los efectos beneficiosos (analgesia en nuestro caso), como indeseables, la evaluación de la presencia y tipo de interacción, adquiere relevancia clínica. El análisis o evaluación de las interacciones es compleja, puesto que requiere un diseño experimental preciso y la obtención de relaciones dosis-respuesta, lo que resulta complejo ya que el dolor una variable continua, de difícil evaluación y con una elevada variabilidad interpersonal.

1.1 DOLOR: DEFINICION, TIPOS Y CARACTERISTICAS

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como: "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión"⁴. Esta definición, universalmente aceptada, considera en primer lugar que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que incluye además componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa; en segundo lugar esta definición evita decir claramente que el dolor está producido únicamente por el daño tisular, pudiendo aparecer sin causa somática que lo justifique.

Los criterios de clasificación del dolor son múltiples, y en la tabla 1 se incluyen los más relevantes.

Tabla 1. Criterios de clasificación del dolor.

CRITERIO	CLASIFICACIÓN
Duración	Agudo, Crónico
Etiología	Neoplásico, No neoplásico, Inflamatorio
Mecanismo	Nociceptivo (somático / visceral), Neuropático
Localización	Localizado, Difuso
Intensidad	Leve, Moderado, Intenso
Calidad	Urente, Lancinante, Punzante, Quemante

Comentaremos, a continuación, algunos aspectos del dolor que pueden tener relevancia en el presente trabajo.

1.1.1 DOLOR AGUDO y DOLOR CRÓNICO

La diferenciación entre dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo, como en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor.⁵

El dolor agudo es consecuencia de la activación de los sistemas nociceptivos; apareciendo, generalmente, después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y habitualmente desaparece con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de “alarma” a nivel del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de los nociceptores específicos.

El dolor crónico, sin embargo, no posee una función protectora, y más que un síntoma de una lesión, puede considerarse en sí mismo una enfermedad. Se ha definido como el dolor que se extiende más de 3 ó 6 meses desde su aparición o que se extiende más allá del período de curación de una lesión tisular o incluso en ausencia lesión periférica. El dolor crónico suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos: depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento, en especial de las relaciones sociales.⁶

1.1.2 DOLOR NOCICEPTIVO y DOLOR NEUROPÁTICO

En función de los mecanismos neurofisiológicos que originan el dolor, se definen dos tipos distintos, el nociceptivo y el neuropático.

El dolor nociceptivo, también denominado dolor “normal” o “fisiológico”, es consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de individuos forma parte de la reacción normal frente a dicha lesión.

- El dolor somático se origina por una lesión a nivel de la piel, los músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis...).
- El dolor visceral se origina por la lesión de algunos de los órganos internos. Se caracteriza por ser difuso y extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina (por ejemplo el dolor en la extremidad superior izquierda en la angina de pecho), y en estos casos se denomina dolor referido. Se acompaña con frecuencia de reacciones vegetativas.⁷

El dolor neuropático, llamado también “anormal” o “patológico” es el resultado de una alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del Sistema Nervioso Periférico (SNP) o Central (SNC) no existiendo relación causal entre la lesión tisular y el dolor. Una de sus principales características, que se puede considerar patognomónica, es la presencia de alodinia, es decir la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.

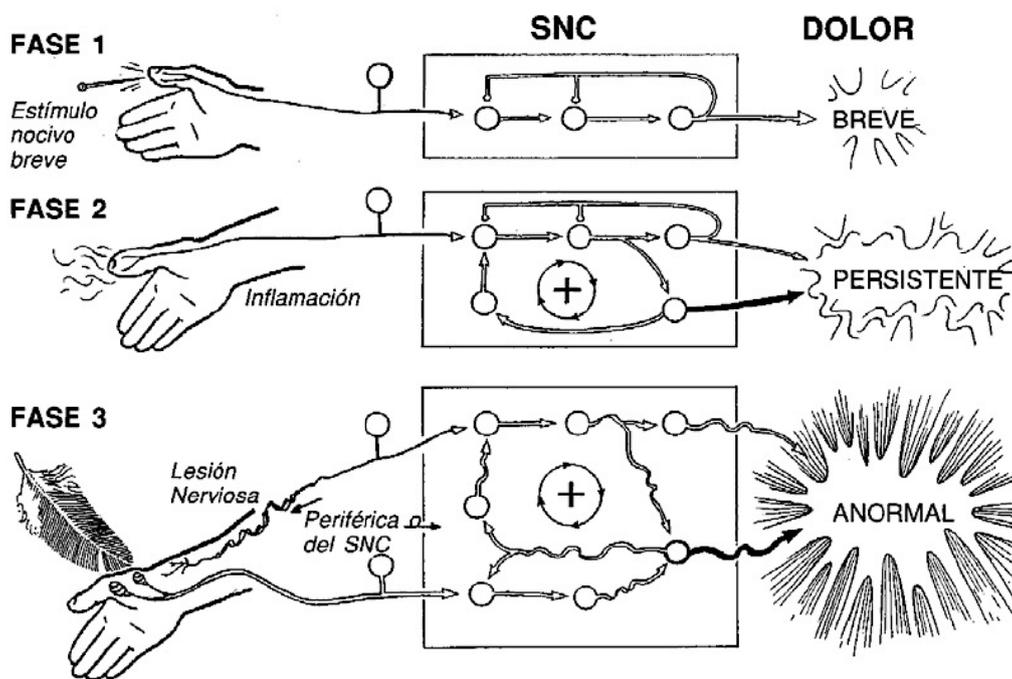
El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una amplia sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso.^{8,9} En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre lesión y dolor; sin embargo, estímulos nociceptivos muy intensos, prolongados o repetitivos, inducen alteraciones en este equilibrio dando lugar a variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios son habitualmente temporales ya que el sistema tiende a restaurar el equilibrio, pero en algunos pacientes aparecen cambios persistentes en la integración de la información nociceptiva y como consecuencia, se pierde toda relación entre lesión tisular y dolor.

En base a las características del estímulo nociceptivo y la respuesta al mismo, se han descrito tres fases o tipos de dolor, que se producen por mecanismos neurofisiológicos diferentes.

El dolor de “Fase 1” es aquel que aparece tras un estímulo nocivo breve, señala o indica la presencia de una lesión tisular y es una sensación necesaria para la supervivencia del individuo. Las vías y mecanismos de transmisión

implicados pueden sufrir una modulación inhibitoria a distintos niveles, hasta alcanzar la corteza cerebral (Figura 1). En esta fase existe una correlación estrecha entre los cursos temporales del estímulo nocivo y la sensación dolorosa.⁵

Figura 1. Mecanismos implicados en la transmisión del dolor en relación a las características del estímulo nociceptivo. (Modificado de Cerveró F y cols, 1995)⁵



El dolor de la “Fase 2” aparece como respuesta a estímulos prolongados que producen lesión tisular e inician procesos inflamatorios y muestra la capacidad de respuesta o “adaptación” del sistema nervioso frente a una agresión que requiere un proceso de curación y cicatrización. El mecanismo de transmisión de este tipo de dolor es distinto al de “fase 1”, ya que la transmisión nociceptiva experimenta dos cambios importantes. Por una parte, la presencia de factores

tisulares liberados por el proceso inflamatorio causa una sensibilización de los nociceptores periféricos, lo que produce una disminución del umbral de excitación y un aumento de las descargas de las vías aferentes. Estos cambios originan a nivel del SNC, un aumento de la excitabilidad neuronal y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación de las respuestas. Como consecuencia, se pierde la estrecha correlación entre la intensidad del estímulo y magnitud de la respuesta (dolor), persistiendo el dolor aún en ausencia de nueva lesión tisular.

Los dolores de la “Fase 3” corresponden a estados dolorosos anormales, debidos generalmente a lesiones de los nervios periféricos o del SNC y se caracterizan por la falta de relación entre lesión y dolor; son síntoma de enfermedad neurológica y aparecen como dolores espontáneos provocados por estímulos inocuos o dolores intensos ante estímulos nocivos de baja intensidad. En esta fase el sistema nociceptivo se comporta de forma anómala ya sea por alteraciones intrínsecas a nivel del SNC o por descargas repetidas de origen periférico.⁹

1.2. NEUROANATOMIA DEL DOLOR

1.2.1. SISTEMAS PERIFERICOS: NOCICEPTORES

Los nociceptores se encuentran en la mayoría de órganos y sistemas del organismo. La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos ino cuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad menor. El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se encuentre el nociceptor.⁷ En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares - articulares, y viscerales.

Nociceptores cutáneos

Hasta el momento han sido los más estudiados por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales:

- a) Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan sólo frente a estímulos nocivos intensos.
- b) Capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menor intensidad de los estímulos nocivos.
- c) Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Nociceptores musculares y articulares

Las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas y mielínicas. Están localizados a nivel de la cápsula articular, los ligamentos, el periostio y la grasa articular, pero no en el cartílago. En base a su respuesta frente a la presión y los movimientos articulares, estos nociceptores se clasifican en cinco categorías:

- 1 y 2. De bajo umbral, que se activan por movimientos y presiones normales.
3. De alto umbral, que se activan exclusivamente por movimientos-presiones que exceden el rango habitual de movimiento de la articulación;
4. De respuesta sólo a presiones elevadas pero no al movimiento.
5. Sin respuesta alguna a cualquier tipo de estímulo mecánico en una articulación normal (“nociceptores silenciosos”). Además se estimulan en presencia de mediadores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación.¹⁰

Nociceptores viscerales

Son los nociceptores menos conocidos, por la dificultad en su estudio a causa de su escasa accesibilidad. Se ha demostrado la existencia de dos tipos:

1. De elevado umbral: responden únicamente a estímulos nociceptivos intensos y se encuentran en el corazón, esófago, sistema biliar, intestino delgado, colon, uréter, vejiga urinaria y útero.
2. No específicos: pueden responder tanto a estímulos inocuos como nocivos, y se han descrito en el corazón, esófago, testículos, colon y vejiga urinaria.

El dolor agudo visceral, como por ejemplo el del cólico biliar, se inicia por la activación de los nociceptores de alto umbral. Sin embargo, una estimulación visceral más prolongada, como la originada por la hipoxia y la inflamación tisular, produce una sensibilización tanto de los nociceptores de alto umbral, como de los receptores sensoriales no específicos, que en estas circunstancias responden a estímulos nocivos.⁷ La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardiaca, la irritación del árbol traqueobronquial, la congestión y el embolismo pulmonares, las lesiones testiculares, los cólicos renales y biliares, y en el dolor del trabajo de parto.

Finalmente, hay que recordar que los nociceptores periféricos son sólo la terminación libres de las fibras aferentes primarias cuya misión es transformar estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras que tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o ganglios de la raíz dorsal, alcanzando la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior de la médula espinal.¹¹

1.2.2 NEURONAS NOCICEPTIVAS DE LA MEDULA ESPINAL (neuronas de segundo orden) y VIAS ASCENDENTES NOCICEPTIVAS

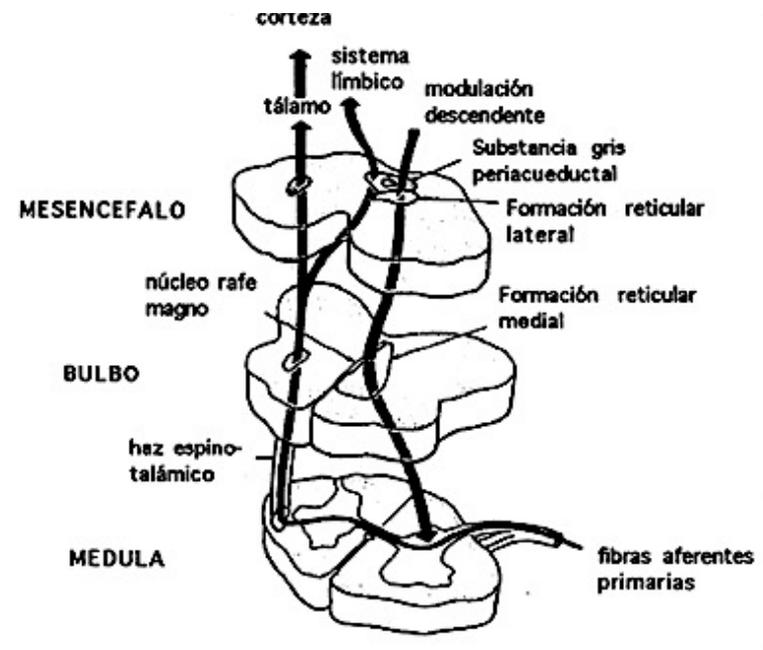
Neuronas nociceptivas espinales.

La liberación de neurotransmisores nociceptivos desde las fibras aferentes primarias activan las neuronas de segundo orden (neuronas nociceptivas) del asta dorsal de la médula y éstas producen respuestas espinales reflejas así como la activación de los tractos ascendentes, los cuales transmiten la información nociceptiva a centros superiores (supraespinales, bulbares y talámicos).

Vías nociceptivas ascendentes.

Estudios morfológicos, electrofisiológicos y más recientemente estudios utilizando imagen funcional¹² han podido demostrar la presencia de un gran número de “vías ascendentes nociceptivas”, cuya contribución específica a la transmisión del dolor permanece en muchos casos aún por definir (Fig. 2). Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos. La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente. Los fascículos mejor definidos anatómicamente son el espino-talámico, el espino-reticular y el espinomesencefálico, aunque la mayor parte de vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas.¹³

Figura 2. Vías ascendentes nociceptivas (haz espino-talámico) y sistemas de modulación descendente. Modificado de Phillips GD, Cousins M, 1986¹³

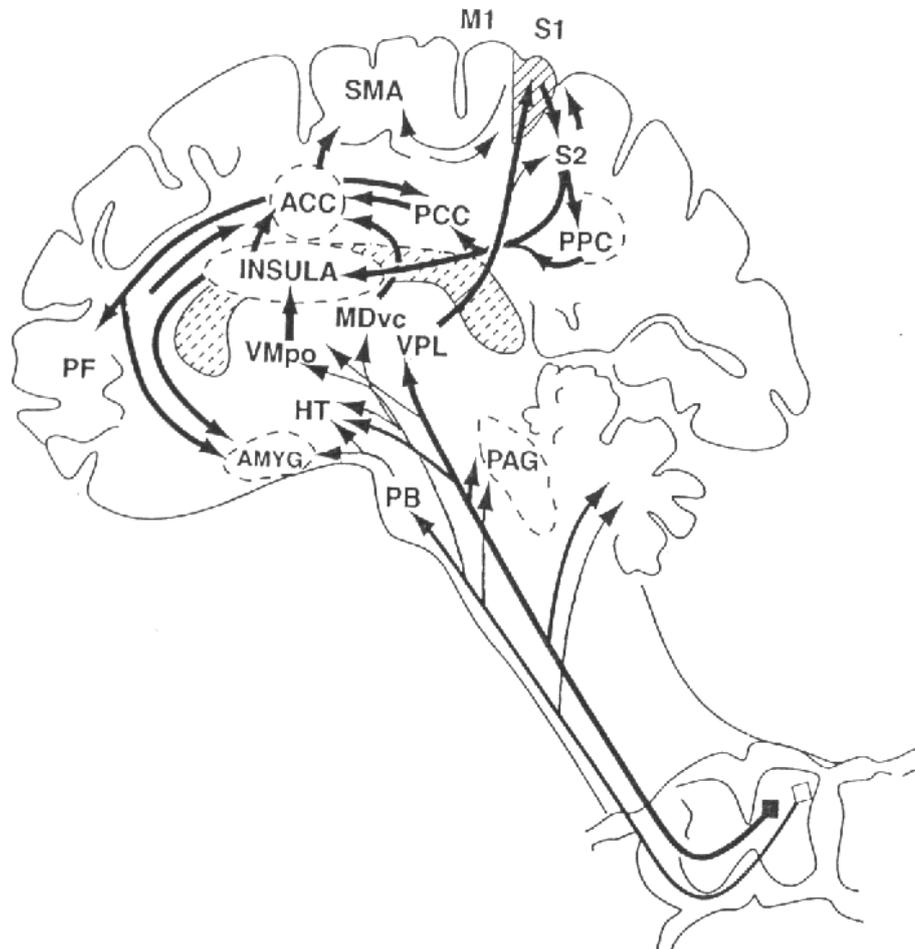


Otros fascículos implicados en la transmisión / modulación nociceptiva se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, el funículo dorsolateral descendente (con funciones antinociceptivas), y las columnas dorsales especialmente relacionadas con la transmisión del dolor de origen visceral. La idea de “tractos” o “fascículos” como vías medulares que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos es un concepto relativamente obsoleto ya que trabajos recientes sugieren la presencia de múltiples conexiones capaces de transmitir información en sentido bidireccional.¹⁴

1.2.3 MECANISMOS TÁLAMO-CORTICALES

La sensación de dolor incluye o comprende dos componentes: el discriminativo-sensorial y el afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están integrados a nivel del complejo ventro-basal del tálamo y la corteza somatosensorial (áreas S1 y S2), zonas que poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal. Tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativo-sensorial y afectivo del dolor ocurría a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos. Recientemente se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final, llegando la información desde el tálamo hasta la corteza cerebral a través de neuronas específicas.¹⁵ Estas áreas corticales, a su vez, están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria¹⁶ (Fig. 3).

Figura 3. Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión nociceptiva. (Modificado de Price DD, 2000).¹⁵



PAG (sustancia gris periacueductal). PB (núcleo parabraquial de la protuberancia). VMpo (parte ventromedial del complejo posterior). MDvc (parte ventrocaudal del núcleo medio-dorsal). VPL (núcleo ventro-posterior lateral). ACC (córtez cingulado anterior). PCC (córtez cingulado posterior). HT (hipotálamo). S1, S2 (áreas somatosensoriales corticales). PPC (complejo parietal posterior). SMA (área motor suplementaria). AMYG (amígdala). PF (córtez prefrontal).

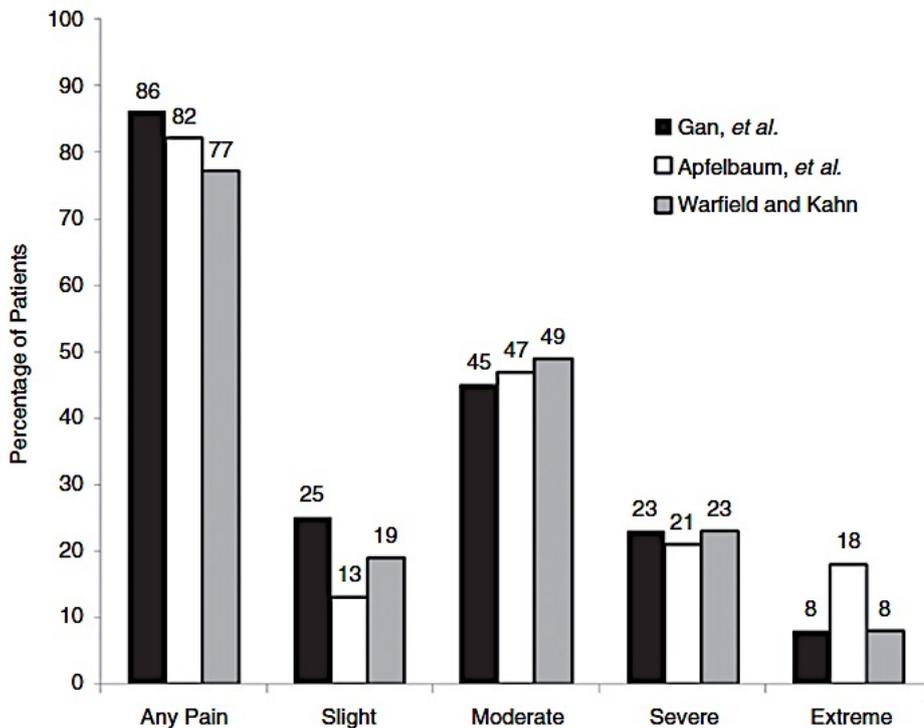
1.3. DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

El dolor agudo postoperatorio es aquel que se produce como consecuencia de la lesión quirúrgica. Su intensidad está directamente relacionada con el estímulo desencadenante (lesión tisular, respuesta inflamatoria) y su duración es generalmente corta (horas, días). Suele ser autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó.¹⁷

1.3.1. INCIDENCIA Y FACTORES IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Pese al creciente interés en su estudio y tratamiento, el dolor postquirúrgico sigue siendo un problema no resuelto.¹⁸ Durante las últimas décadas se han producido avances considerables referentes a la fisiopatología del dolor agudo, la introducción de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas técnicas y modos de administración; sin embargo estos hallazgos no han producido una mejora objetivable en el tratamiento del dolor postoperatorio¹⁹, siendo su incidencia similar a lo largo de estudios realizados en los últimos años²⁰ tal como muestra la siguiente figura:

Figura 4. Incidencia y severidad de dolor postoperatorio en diferentes encuestas en población postquirúrgica en los Estados Unidos. (Reproducido de Gan TJ, et. al. *Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey.*)²⁰



Negro: Gan. Encuesta año 2014²⁰

Blanco: Apfelbaum JL. Encuesta año 2003²¹

Gris: Warfield CA, Kahn CH. Encuesta año 1995²²

La evaluación de la incidencia e intensidad del dolor postoperatorio se ha investigado mediante tres tipos de estudios: analizando con cuestionarios las características del dolor en grupos de pacientes seleccionados, valorando el consumo de analgésicos y/o comparando diversas técnicas de tratamiento del dolor postoperatorio. Todos estos trabajos muestran una gran variabilidad entre pacientes en lo que respecta a la incidencia e intensidad del dolor postoperatorio, hecho que está relacionado con el gran número de factores implicados en su aparición, como son: tipo-localización de la cirugía, técnica

quirúrgica y técnica anestésica, información previa sobre el dolor, variaciones biológicas interindividuales, factores socioculturales, etc. (Tabla 2). De todos ellos el “tipo y localización de la cirugía” es el factor más relevante para determinar la intensidad y duración del dolor postoperatorio²³

Tabla 2. Factores relacionados con la intensidad del dolor postoperatorio.

<p>FACTORES INTRÍNSECOS</p> <ul style="list-style-type: none">- <u>ASOCIADOS A LA INTERVENCIÓN</u><ul style="list-style-type: none">▪ Tipo y localización de la cirugía▪ Técnica quirúrgica▪ Técnica anestésica
<ul style="list-style-type: none">- <u>ASOCIADOS AL PACIENTE</u><ul style="list-style-type: none">▪ Información previa y actitud frente al dolor▪ Variaciones biológicas interindividuales▪ Factores socioculturales▪ Experiencias anteriores▪ Personalidad▪ Eda, sexo, peso
<p>FACTORES EXTRÍNSECOS</p> <ul style="list-style-type: none">- PERSONAL que evalúa el dolor y prescribe los fármacos analgésicos- Respuesta e OTROS PACIENTES al dolor

1.3.2. DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGIA TORACICA

El dolor tras una toracotomía póstero-lateral (incisión generalmente usada para el abordaje de las lesiones pulmonares) es uno de los dolores postquirúrgicos más intensos que existen y puede asociarse con disfunción diafragmática y compromiso respiratorio.^{24,25,26}

En los trabajos de Benedetti C. y colaboradores de los años 80 del siglo XX, en los que se comparaba la incidencia y características del dolor postquirúrgico según el tipo y localización de la cirugía, se evidenció que la cirugía torácica, supra-umbilical y de grandes articulaciones se asocia a dolor intenso en más de la mitad de los pacientes, y que la duración media del dolor postquirúrgico era de 3 días (2-6) tras una toracotomía.²⁷ Gracias a los avances en las técnicas analgésicas, en la actualidad la incidencia de dolor severo post-toracotomía ha descendido a valores de entre el 20 y el 30% de los pacientes.²¹ Esta reducción se ha logrado sobretodo, gracias al uso de lo que se conoce como **analgésia balanceada o multimodal** que se define como aquella analgesia que implica la combinación de dos o más analgésicos, en ocasiones administrados a diferentes niveles (periférico, espinal), que actúen por distintos mecanismos.²⁸ En la actualidad, se considera que la analgesia peridural torácica es el “gold standard” dentro de las técnicas de analgesia loco-regional en cirugía torácica^{29,30}, pero cada vez hay más trabajos que abogan por el bloqueo paravertebral continuo como técnica de elección.³¹

Los estudios realizados en clínica humana utilizan en la mayoría de casos la administración por vía epidural de un anestésico local de larga duración (como la bupivacaína) y un opioide (morfina, fentanilo, sufentanilo). Según la literatura especializada, se acepta en la actualidad que la asociación de opioides y anestésicos locales, administrados ambos por vía epidural, mejora la analgesia obtenida con cualquiera de los dos de forma individual.³²

Las combinaciones más habituales incluyen: bupivacaína-morfina, bupivacaína-fentanilo (asociación que usamos en nuestro centro siguiendo la pauta Bupivacaína 0,125% y fentanilo 3-6 mcg/ml según criterio del anestesista), bupivacaína-sufentanilo, sin existir datos concluyentes sobre cuál es la asociación óptima.³³ Dentro de un protocolo de analgesia multimodal; esta combinación de anestésico local-mórfico peridural se combina con AINEs y paracetamol por vía endovenosa.

A nivel de la técnica quirúrgica, también se han adoptado diversas estrategias para conseguir minimizar la aparición e intensidad del dolor postoperatorio en cirugía torácica a cielo abierto. Una de las primeras medidas ha sido reducir el tamaño de la toracotomía, pasando de las toracotomías póstero-laterales clásicas de más de 20 cm de longitud a toracotomías posteriores o póstero-laterales de 10-15 cm; paralelamente se ha introducido el concepto de preservación muscular en la toracotomía póster-lateral que consiste en realizar sólo una sección parcial del músculo dorsal ancho (o incluso sin sección del mismo) y una desinserción (sin sección muscular) del músculo serrato anterior.

Con estas técnicas se pretende disminuir la agresión quirúrgica, pero hay trabajos que parecen evidenciar que a pesar de sus ventajas estéticas, las toracotomías con preservación muscular, parecen tener un impacto mínimo en el desarrollo del dolor postoperatorio al compararlas con las incisiones pósterolaterales “clásicas”.³⁴

Más recientemente, se ha desarrollado y consolidado el uso de técnicas mínimamente invasivas para la cirugía de resección pulmonar. Entre las diferentes opciones se encuentran la cirugía torácica video asistida (VATS) y la cirugía torácica asistida por robot (RATS) . El desarrollo de estas técnicas ha supuesto un gran avance para reducir el dolor postquirúrgico; en el caso de la cirugía torácica está claramente establecido que la cirugía torácica videoasistida (VATS) supone una reducción del dolor postoperatorio y de la respuesta inflamatoria a la agresión quirúrgica.^{35,36,37}

1.3.3 EL DOLOR DEL HOMBRO IPSILATERAL TRAS TORACOTOMÍA

1.3.3.1 INCIDENCIA Y CARÁCTERÍSTICAS

Entre un 70 y un 85%, según las series, de los pacientes que son sometidos a una toracotomía para cirugía de resección pulmonar refiere dolor a nivel del hombro ipsilateral a la toracotomía (DHIT) durante el postoperatorio.^{38,39} Este dolor es de difícil control a pesar de la administración de antiinflamatorios no esteroideos, opioides ev o incremento de la perfusión de anestésico local o mórfico por vía epidural.⁴⁰

Habitualmente, el dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía, aparece en el postoperatorio inmediato alcanzando una intensidad máxima a las 6-10 horas de la intervención. A partir de las 12 horas el dolor va disminuyendo siendo infrecuente que el dolor persista más allá de las primeras 24 horas post-intervención, aunque según las series podría haber hasta un 10% de pacientes que presenten un dolor leve-moderado entre el 3^{er} y el 7^o día de postoperatorio. Menos de un 1% de los pacientes refiere dolor más allá del 7^o día y, en caso de existir, es leve.⁴¹

1.3.3.2 ELEMENTOS ANATOMICOS RELACIONADOS CON EL DOLOR DEL HOMBRO IPSILATERAL POST-TORACOTOMIA

En el estudio del DHIT se han valorado múltiples aspectos que incluyen desde la posición del paciente en la cirugía de exéresis pulmonar, hasta los elementos estructurales y nerviosos relacionados con la articulación del hombro que podrían verse comprometidos durante la cirugía. A continuación los abordaremos por separado.

La cirugía de exéresis pulmonar se realiza, habitualmente, colocando al paciente en decúbito lateral sobre el lado “sano” y requiere del establecimiento de ventilación unipulmonar (sólo se ventila el pulmón que no es intervenido) consiguiéndose de esta forma el colapso del pulmón intervenido lo que permite el acto quirúrgico. En nuestro centro (Fig. 5), el paciente se coloca en posición de decúbito lateral sobre el lado “sano” y levemente inclinado en posición de Trendelenburg. El brazo declive se apoya sobre un cojín que evita la compresión del plexo braquial y el brazo ipsilateral a la toracotomía se extiende hacia delante y hacia arriba (se asocia un movimiento de aducción del brazo y flexión de la articulación del codo hasta los 90° y después una apoyándola en la mesa); de esta manera se aparta la escápula del espacio quirúrgico. Se dispone una almohada o cojín debajo de la axila del lado declive y otra entre las extremidades inferiores para evitar lesiones nerviosas por decúbito. La pierna más declive se flexiona, evitando todo apoyo de la cabeza del peroné (nervio ciático-poplíteo), y la superior se deja extendida. Es importante evitar movimientos bruscos, hiperextensiones de la extremidad superior del lado a operar para no provocar daños nerviosos por estiramiento (plexo braquial), o compresión (nervio torácico largo o del serrato mayor). La espalda del paciente debe quedar alineada con el borde de la mesa quirúrgica y bien cerca de éste.

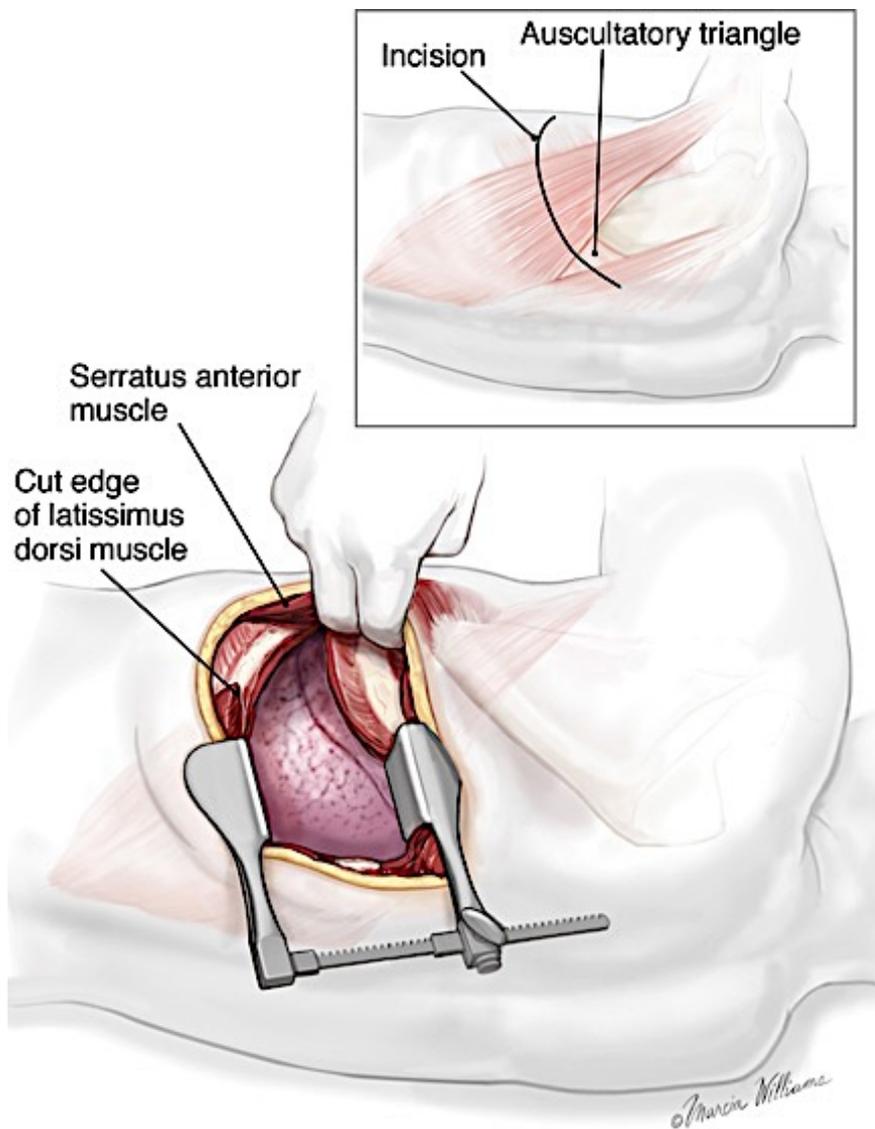
Figura 5. Posición quirúrgica. *Paciente colocada en posición para realizar toracotomía póstero-lateral derecha (intervención sobre hemitórax izquierdo). Ventilación selectiva izquierda mediante tubo de doble luz.*



Fuente: elaboración propia.

En la cirugía a cielo abierto, la vía de abordaje más habitual es la toracotomía póstero-lateral (Fig. 6) ya que es considerada como la que ofrece mejor acceso a la cavidad torácica para la cirugía de resección pulmonar.⁴² En esta incisión se ven afectados diversas estructuras torácicas, sobretodo el músculo dorsal ancho que debe seccionarse total o parcialmente, el músculo serrato anterior que se des inserta a nivel posterior y es desplazado anteriormente permitiendo el acceso a la pared torácica, una vez alcanzado este plano se procede con la desinserción subperióstica del borde caudal del músculo intercostal seleccionado (generalmente a nivel del 5º espacio intercostal) y la separación, mediante el separador de Finochetto o similar, de las costillas para acceder a la cavidad torácica.⁴³

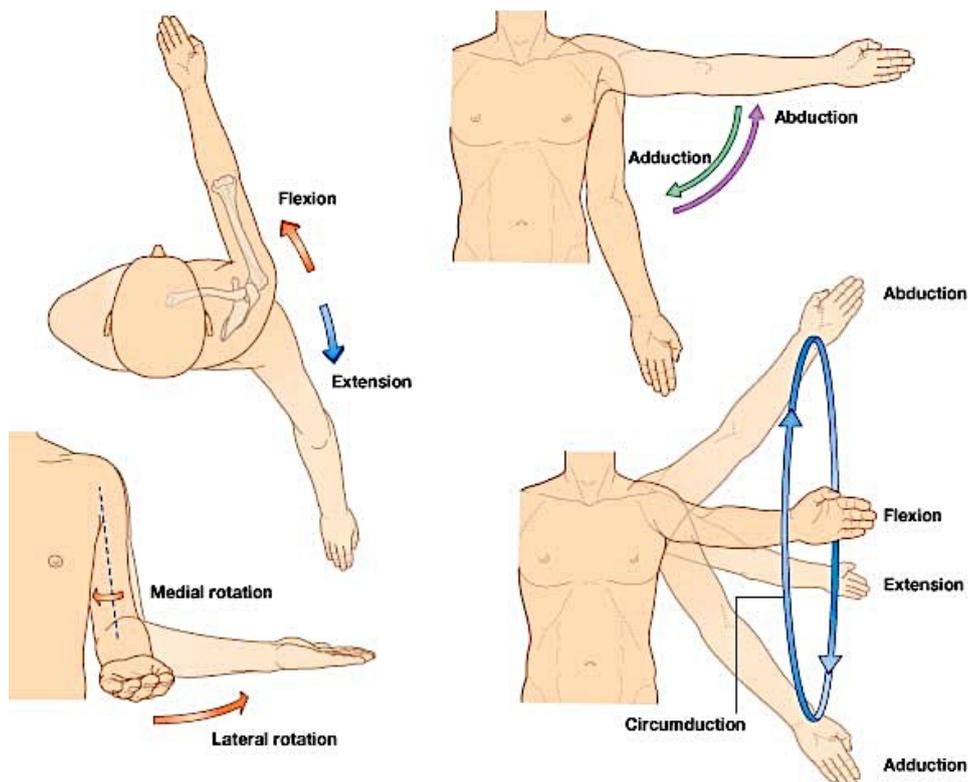
Figura 6. Toracotomía póstero-lateral. (*Thoracic Incisions en Adult Chest Surgery*)⁴⁴



1.3.3.2.1 BIOMECÁNICA DEL HOMBRO

El hombro es una estructura funcional compleja compuesta, básicamente, por las articulaciones escápulo-humeral y acromio-clavicular que permiten realizar movimientos del brazo en los 3 planos del espacio (Fig. 7): sagital (flexión o proyección hacia delante o extensión o proyección hacia atrás), transversal (abducción y adducción) y axial (rotación interna y rotación externa). El movimiento combinado en varios de estos ejes permite la circunducción del brazo.

Figura 7. Rango de movimiento y ejes de rotación de la articulación escápulo-humeral.⁴⁵



1.3.3.2.2 INERVACIÓN DEL MIEMBRO SUPERIOR

La inervación de la extremidad superior depende de las ramas colaterales y terminales del plexo braquial. El plexo braquial se encarga de brindar y recibir toda la inervación motora y sensitiva del miembro superior, excepto una zona adyacente al hombro-cuya sensibilidad corresponde al plexo cervical y es suplida por dos nervios puramente sensitivos; el supraclavicular y el supraacromial y también en otra zona de la cara interna del brazo que depende del nervio intercostobraquial (rama del 2º nervio intercostal). El plexo braquial se forma por la unión de las ramas primarias anteriores (ventrales) de las raíces nerviosas cervicales desde C5 hasta C8 y la primera rama torácica (T1). A veces recibe contribuciones del 4º nervio cervical (C4) lo que se conoce como plexo prefijado.

1.3.3.2.3 EL NERVIO SUPRAESCAPULAR

El nervio supraescapular es un nervio que forma parte de las ramas posteriores del plexo braquial (concretamente nace de ramas de las raíces posteriores de C5 y C6) y pertenece a lo que se llama las ramas colaterales supraclaviculares; es decir aquellas que nacen cranealmente a la clavícula. Las ramas colaterales supraclaviculares son todas motoras con la excepción del nervio supraescapular que también tiene fibras sensitivas encargadas de transmitir la sensibilidad de parte del hombro. Desde el punto de vista motor el nervio supraescapular se encarga de la inervación de los músculos supra e infraespinoso y da algunas ramas para el ligamento coracobraquial.⁴⁶

1.3.3.2.4 EL NERVIIO FRÉNICO

El nervio frénico forma parte del plexo cervical y se origina por la conjunción de una raíz principal a nivel de C4 y dos raíces secundarias a nivel de C3 y C5. Desde su formación se dirige hacia abajo, cruza el cuello colocándose en un plano anterior discurriendo justo por encima del músculo escaleno anterior y penetra en el tórax entre la primera costilla y la clavícula; una vez pasado el estrecho cérvico-torácico discurre, junto los vasos pericardiofrénicos, por la superficie anterior de la pleura mediastínica y pericardio hasta alcanzar el diafragma donde se divide en sus ramas terminales: anterior, anterolateral y posterior⁴⁷ (Fig. 8).

El nervio frénico proporciona la inervación sensitiva del pericardio y de las pleuras mediastínica y diafragmática junto con la inervación cutánea de parte del hombro; además es el nervio motor del diafragma por excelencia; esta tarea la comparte con ramas de los nervios torácicos inferiores.

Figura 8. Anatomía del nervio frénico. (De Smith et al. *Surface anatomy and surface landmarks for thoracic surgery*)⁴⁸

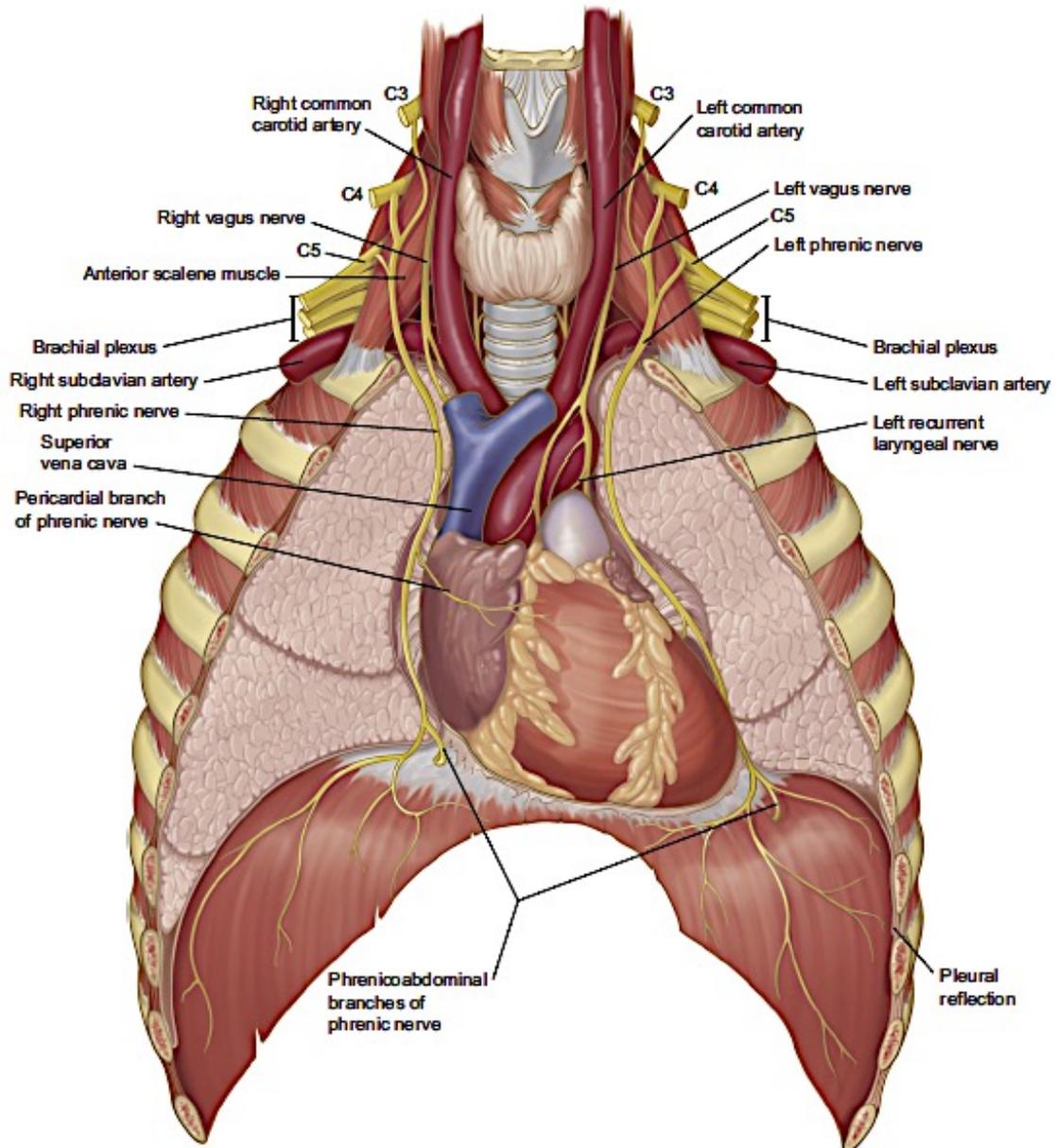
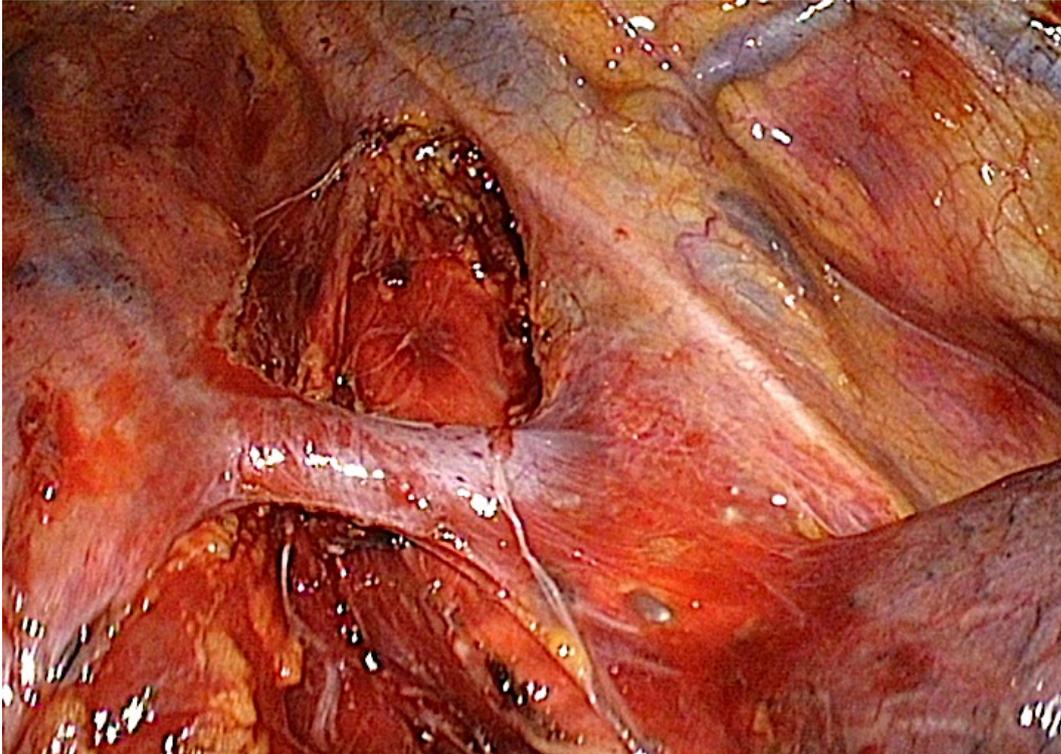


Figura 9. Recorrido intratorácico del nervio frénico derecho. Visión intraoperatoria.



Fuente: elaboración propia.

1.3.3.3. ELEMENTOS FUNCIONALES RELACIONADOS CON EL DOLOR DE HOMBRO IPSILATERAL A LA TORACOTOMÍA

Como ya se ha mencionado previamente, el dolor postoperatorio condiciona una alteración en el normal funcionamiento de los grupos musculares de la zona intervenida; en el caso de la cirugía de resección pulmonar se da el agravante de que muchos de los músculos, directa o indirectamente afectados, son los responsables de la mecánica respiratoria, indispensable para la supervivencia del paciente, lo que nos debe hacer extremar las medidas pre, intra y postoperatorias encaminadas a la minimización del dolor postoperatorio.

1.3.3.3.1 MÚSCULOS RESPIRATORIOS

Desde el punto de vista embriológico y funcional, los músculos respiratorios (MR) son músculos esqueléticos y por tanto, poseen dos características funcionales fundamentales: fuerza y resistencia.⁴⁹

La respiración es un proceso activo que tiene como objetivo el intercambio gaseoso. Para ello se necesita una bomba que introduzca el oxígeno en el tórax y que expulse el dióxido de carbono hacia el exterior. Esta bomba funciona gracias a los músculos respiratorios.

La inspiración es un proceso activo que requiere energía para la contracción muscular. En un ciclo respiratorio normal, la espiración es un proceso pasivo que se efectúa gracias a las fuerzas elásticas torácicas que actúan al final de la inspiración, aunque puede ser activa si el organismo precisa de una espiración rápida y/o forzada.

Los MR son los únicos músculos esqueléticos imprescindibles para vivir.⁵⁰ Deben funcionar continuamente, y deben hacerlo de forma tanto voluntaria como involuntaria. A pesar de que muchos de los MR intervienen tanto en la inspiración como en la espiración, los MR se dividen en inspiratorios y espiratorios (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de los músculos respiratorios.

Músculos Inspiratorios	Músculos Espiratorios
Diafragma	M. Intercostales internos (MICI)
M. Intercostales externos (MICE)	Músculos abdominales (MAb)
Músculos accesorios	Músculos accesorios

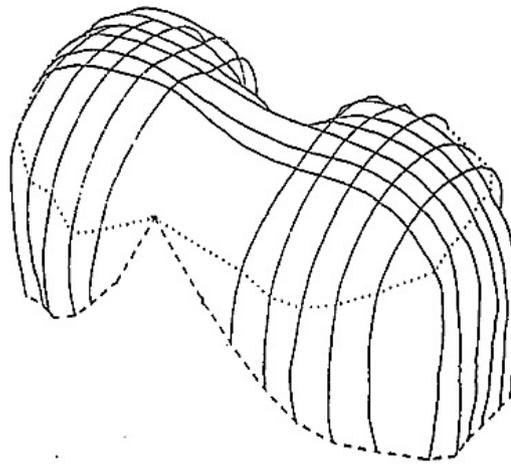
DIAFRAGMA

El diafragma es el principal músculo respiratorio. Su contracción hace ascender las costillas inferiores y desplaza con sentido caudal el contenido abdominal. En consecuencia, disminuye la presión intratorácica y favorece que se establezca un flujo aéreo inspiratorio. Anatómicamente se divide en dos porciones, una costal y otra crural, embriológica y funcionalmente relacionadas.^{51,52}

El diafragma es un músculo con forma de cúpula y una estructura circular, única en el organismo (Fig. 10). Sus fibras musculares se originan en un tendón central y de éste parten radialmente, para insertarse en estructuras óseas sólidas. Sus inserciones determinan los tres componentes del músculo: **la porción crural o vertebral**, que se inserta en la parte anterolateral de las tres primeras vértebras lumbares, **la porción costal** que se inserta en los bordes superiores de las seis últimas costillas y **la porción esternal** que se inserta en la parte posterior del cuerpo esternal-xifoides.^{53,54}

Asimismo, el músculo tiene dos partes, derecha e izquierda, que forman dos cúpulas y juntas adquieren la forma de una silla de montar, de forma que la parte central del diafragma sería la parte más baja de la silla.⁵⁵

Figura 10. Esquema de la silueta diafragmática observada en capacidad residual funcional (CRF). Se aprecia su estructura en silla de montar. (Gauthier AP et al., 1994)⁵⁶



El diafragma está inervado por el nervio frénico, rama del plexo cervical profundo (Ver apartado 1.3.3.3.4 para descripción anatómica).

El nervio frénico, además de su función motora, posee un porcentaje variable de fibras aferentes sensitivas cuya función no está claramente establecida, al haber resultados contradictorios en diferentes experimentos con animales respecto al número de husos sensitivos en el diafragma y sobre a qué estímulos responden;^{57, 58} pese a ello parece evidente que si estas fibras aferentes son activadas por estímulos químicos o mecánicos pueden alterar de forma refleja las descargas neurales hacia el diafragma jugando un papel en la regulación motora del diafragma.^{53,59,60,61}

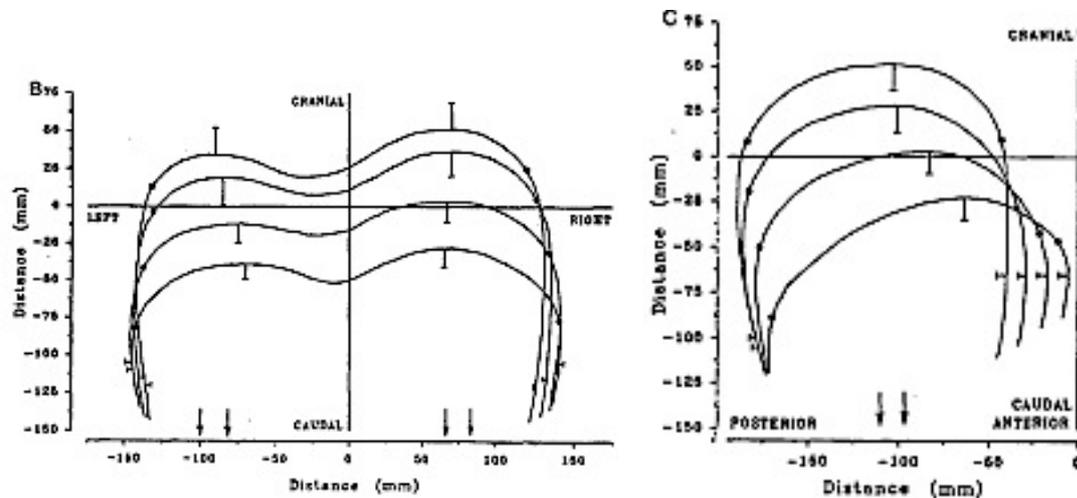
También se han relacionado con la captación de estímulos, tales como la elongación, que podrían intervenir en la remodelación continua del músculo, induciendo cambios estructurales y bioquímicos para adaptarlo a las necesidades concretas del individuo⁶².

Finalmente, es importante destacar que algunas de las fibras aferentes del nervio frénico tienen su origen en el pericardio, hígado y vena cava.⁶³ Este hecho debe tenerse en cuenta al valorar el papel de los mecanorreceptores aferentes del nervio frénico y su papel en el control del diafragma y podrían tener algún papel en la explicación fisiopatológica del DHIT.

El diafragma está también innervado por nervios intercostales, que no poseen acción motora, como se afirmaba antiguamente.⁶⁴ Probablemente proporcionan innervación sensitiva, y participan en un control reflejo de la activación diafragmática independiente de los nervios frénicos.⁶⁵

Para comprender el funcionamiento del diafragma, puede considerarse a este músculo como un cilindro coronado por una cúpula. Esta cúpula es el tendón central. Las paredes laterales del cilindro corresponden a la porción muscular en contacto con la cara interna de la parrilla costal, y recibe el nombre de "zona de aposición".⁶⁶ La altura de la zona de aposición disminuye, durante la inspiración espontánea, hasta unos 7.5 cm en individuos sanos en decúbito. De esta forma, el diafragma se comporta como un pistón que se desplaza axialmente debido al acortamiento de las fibras musculares verticales, al tiempo que aumenta su diámetro (Figura 11).

Figura 11. Variación morfológica diafragmática según el volumen pulmonar. Corte coronal de ambos diafragmas (izquierda), y corte sagital del diafragma derecho (derecha). (Gauthier AP et al. 1994)⁵⁶



El descenso de la cúpula diafragmática durante la inspiración aumenta el volumen intratorácico y desplaza caudalmente al contenido abdominal. De esta forma, la contracción del músculo negativiza aún más la presión pleural, y aumenta la presión positiva intraabdominal. Esto último tiende a ocasionar un movimiento hacia afuera de la pared abdominal anterior. Por otra parte, las fibras costales del diafragma, utilizando el contenido abdominal como punto de apoyo o fulcro, elevan la parrilla costal inferior, expandiendo la caja torácica hacia fuera.^{56,67}

El diafragma puede tener también actividad espiratoria. Ésta se ha observado en individuos sanos durante la maniobra expulsiva utilizada para la determinación de la capacidad vital forzada (CVF)^{68,69} y durante las fases compresiva y expulsiva de la tos.⁷⁰ También se ha observado durante la tos en pacientes tetra y parapléjicos.⁷¹ Esta actividad parece desencadenarse como

un reflejo secundario a la contracción de los músculos abdominales, originándose en al menos tres niveles con sus respectivos receptores. Primero, la elongación del diafragma durante la contracción abdominal originaría una respuesta refleja del músculo. Segundo, la compresión de las bases pulmonares estimularía receptores parenquimatosos vagales sensibles a la deflación pulmonar. Por último, la contracción de los músculos abdominales activaría mecanorreceptores vagales del estómago, intestino delgado o espláncnicos. La contracción expulsiva del diafragma observada en tetraplégicos, sin embargo, demuestra que este mecanismo relacionado con los músculos abdominales no sería el único causante, ya que estos pacientes tienen paralizado este grupo muscular. Al parecer también podrían estar implicados reflejos y mecanismos originados en la laringe y vías aéreas superiores.⁷² No obstante, en individuos con parálisis diafragmática unilateral se han observado valores de presión espiratoria estática máxima (PE_{max}) dentro de la normalidad, sugiriendo que la pérdida de fuerza de un hemidiafragma no afecta la fuerza espiratoria global⁷³.

MÚSCULOS INTERCOSTALES

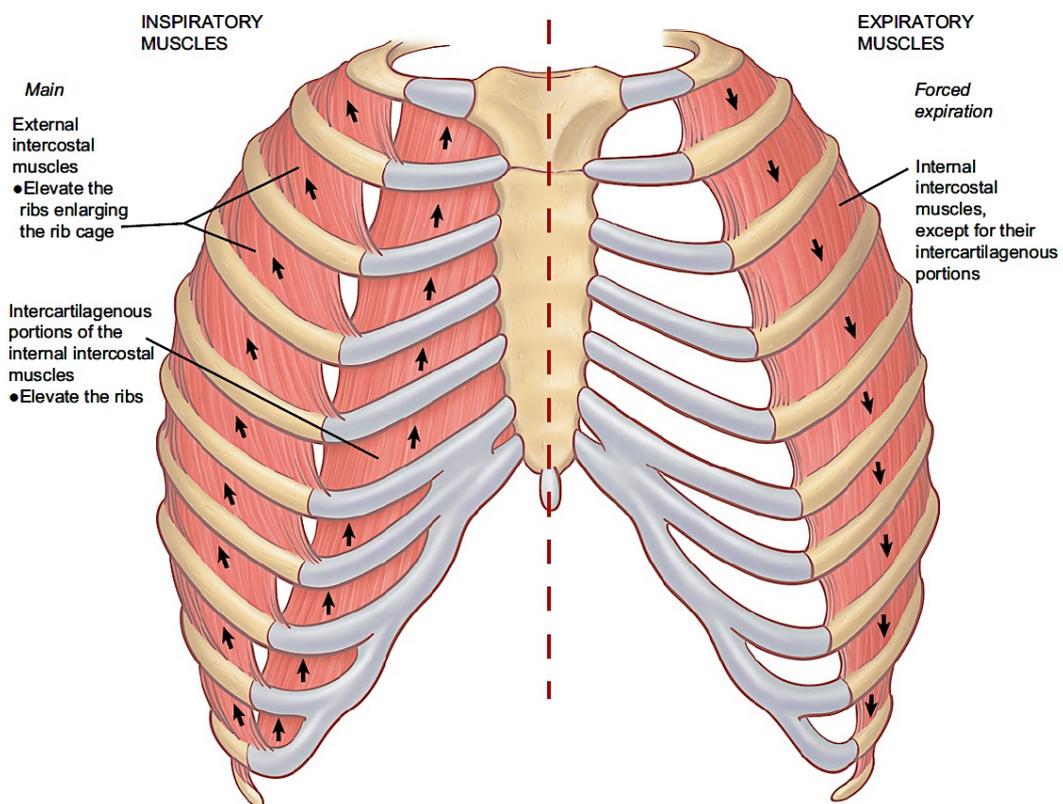
Los músculos intercostales (MIC) forman dos planos delgados de fibras situados en cada uno de los espacios intercostales. Se denominan externos o internos según su situación anatómica. Los músculos intercostales forman parte del espacio intercostal (EIC). Los límites de este espacio son: cranealmente, el borde inferior de la costilla superior, y el paquete vasculo-nervioso que discurre por el canal subcostal; caudalmente, el borde superior de la costilla inferior; medialmente, la fascia endotorácica tapizada por la pleura; y externamente, el tejido celular subcutáneo, la piel y los músculos de la pared del tórax.⁷⁴

Los MIC están inervados por ramas del nervio intercostal que discurre por el EIC correspondiente bajo el canal subcostal, por debajo de la arteria y vena intercostales.

Clásicamente se ha establecido que los músculos intercostales Internos (MICI) son músculos eminentemente espiratorios, y los músculos intercostales externos (MICE) inspiratorios⁷⁵ (Fig. 12). Estos efectos vendrían determinados por la inclinación de sus fibras y su relación con la articulación, que es el centro de rotación de la costilla. Así, los MICE tienen su extremo craneal más próximo a la articulación costovertebral, por lo que éste sería el punto desde donde traccionarían la costilla inferior levantando la caja torácica, un efecto inspiratorio.

El mismo planteamiento a la inversa justificaría la acción espiratoria de los MICI: su extremo caudal es el más próximo a la articulación costovertebral, y la tracción desde este punto desplazaría hacia abajo la costilla superior (efecto espiratorio).^{64,76}

Figura 12. Acciones de los músculos intercostales (Rendina et al. 2007)⁷⁴



Los MIC también intervienen de forma importante en la respiración estabilizando la caja torácica. De esta forma, evitan que la contracción del diafragma desplace a la parrilla costal hacia adentro, contribuyendo a que la acción de dicho músculo sea efectiva.^{77,78}

En resumen, los músculos intercostales tienen tanto acción inspiratoria como espiratoria. Su participación en la inspiración es importante, especialmente en sedestación, y no deben ser considerados músculos accesorios sino principales.

MÚSCULOS ABDOMINALES

Los músculos abdominales (Mab) que contribuyen a la respiración en los seres humanos son los que constituyen la pared anterolateral del abdomen: rectos del abdomen, oblicuos externo e interno, y transversos.

Su vascularización se realiza a través de numerosas ramas, dependiendo de la situación anatómica de los músculos: mamaria interna, intercostales, epigástricas interna y externa, arterias lumbares, colaterales y ramas ascendentes de la circunfleja ilíaca profunda y su inervación es por ramas de los seis últimos nervios torácicos (T7 a T12) y el primer nervio lumbar (L1).⁵³

La función principal de los Mab es la rotación y flexión del tronco pero además intervienen en la respiración. En la fase espiratoria los Mab al contraerse, desplazan la pared abdominal hacia su interior, lo que provoca un aumento de la presión en esta cavidad. Como el contenido abdominal es poco compresible,

el diafragma es desplazado cefálicamente dentro de la cavidad torácica, lo que ocasiona una presión pleural positiva y un descenso en el volumen pulmonar;⁶⁴ igualmente contribuyen a la espiración traccionando de las costillas inferiores hacia abajo y hacia adentro, disminuyendo el diámetro de la caja torácica. Por tanto, los Mab poseen una potente acción espiratoria, y tienen un papel básico en actividades tales como la espiración forzada y la tos.

OTROS MÚSCULOS

Hay diversos músculos que unen a la caja torácica con la cabeza, la columna vertebral o el hombro, y que tienen capacidad de ejercer una tracción superoexterna de los arcos costales superiores en los que se anclan . Estos músculos incluyen los pectorales mayor y menor, trapecio, serratos, esternocleidomastoideo, dorsal ancho y algunos músculos del cuello entre otros , Se incluyen bajo el término genérico de "*musculatura accesoria*" de la respiración, porque se considera que están inactivos durante la respiración basal en individuos sanos, colaborando sólo en determinadas situaciones de aumento de frecuencia y/o volumen respiratorios como al realizar maniobras respiratorias máximas, cuando los músculos principales presentan disminución de su fuerza, o si el individuo sufre una carga o trabajo respiratorio incrementado.

De todos ellos los esternocleidomastoideos son considerados los más importantes en la mecánica respiratoria de los sujetos sanos.⁶⁴

Otros músculos clásicamente considerados como accesorios han sido considerados recientemente como músculos principales, dado que se contraen sistemáticamente durante la respiración, aunque su participación en la misma no está claramente cuantificada. Este es el caso de los escalenos, (inspiratorios), y el triángulo del esternón (expiratorio).^{53,64,79} También el dorsal ancho ha visto valorada recientemente su importancia en la respiración, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁸⁰

1.4 ESTRATEGIAS ANALGÉSICAS PARA CONTROL DEL DHIT.

Hasta la fecha, se han evaluado múltiples técnicas para el tratamiento del DHIT con diferentes resultados. A continuación presentamos un resumen de las mismas resaltando sus principales ventajas y desventajas según la literatura publicada:

1.4.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

- Es de fácil administración pero presenta efectos secundarios
- Se acepta como co-analgésia
- Técnica eficaz^{38,81} aunque sólo parcialmente⁸²

1.4.2 ANALGESIA EPIDURAL TORÁCICA

- Técnica de elección para el dolor a nivel de toracotomía^{83,84}
- Posible eficacia en el DHIT si craneal a espacio intervertebral T5⁸⁵
- No eficaz para el DHIT^{81,82,86}
- Indicada en cirugía torácica pero no como tratamiento del DHIT

1.4.3 ANALGESIA INTRAPLEURAL

- Poca o nula eficacia para tratar el DHIT^{87,88}
- Tiene la ventaja de ser segura y de fácil aplicación (incluso a través de los drenajes torácicos) pero la presencia de coágulos y/o derrame pleural post-quirúrgico limitan su eficacia.^{88,89}
- Precisa dosis muy elevadas para alcanzar bloqueo del nervio frénico en el rango de toxicidad sistémica en el contexto de absorción pleural aumentada postquirúrgico.^{90,91}

1.4.4 BLOQUEO NERVIO SUPRAESCAPULAR

- Existen controversias respecto a su eficacia; esta técnica se mostró inefectiva comparada con placebo en el estudio aleatorizado de Tan et al.³⁹ del año 2002 pero otros autores refieren que es eficaz para el control del DHIT, al menos en el subgrupo de pacientes con dolor a la palpación musculoesquelética a nivel del hombro.^{92,93} El último trabajo publicado sobre su eficacia, como técnica para el control del DHIT, concluye que es eficaz disminuyendo la incidencia y severidad del DHIT respecto a los pacientes no tratados pero presenta algunas limitaciones como el reducido número de casos y la falta de cegamiento del observador.⁹⁴

1.4.5 BLOQUEO INTERESCALÉNICO DEL PLEXO BRAQUIAL

- Esta técnica se ha reportado como efectiva para disminuir el DHIT por diversos autores^{95,96,97} pero al revisar sus trabajos hay que señalar diversas limitaciones: en el trabajo de Barak et al. sólo se incluyen aquellos pacientes que tras la cirugía refieren DHIT, el grupo al que se asigna a cada paciente (bloqueo interescalénico o infiltración con diclofenaco i.m) no es ciego al observador y además las técnicas de infiltración no son comparables. El trabajo de Keith et al. y el de K.P. Ng et al. son resúmenes de casos meramente descriptivos.
- Pese a estas limitaciones de estos trabajos podemos extraer algunas conclusiones interesantes como el hecho de que los propios autores refieren una incidencia muy elevada de bloqueo motor del nervio frénico “involuntario” al realizar esta técnica por la proximidad estructural y la difusión del anestésico local⁹⁷ y también se reporta una elevada incidencia de clínica neurológica transitoria del plexo braquial.⁹⁶
- No es hasta el año 2018 en que el grupo de Jae Hee Woo publica el primer estudio randomizado que evalúa la efectividad y seguridad de esta técnica para el control del DHIT.⁹⁸ En este trabajo concluyen que el bloqueo interescalénico del plexo braquial con ropivacaína a baja concentración es efectivo y no genera una pérdida de función respiratoria postquirúrgica asociada. Lamentablemente no hacen referencia a la posible afectación del plexo braquial asociada.

1.4.6 BLOQUEO CERVICAL DEL NERVIOS FRÉNICO

- Esta técnica está avalada por el trabajo de Blichfeldt-Eckhardt et al.⁹⁹ en la que realizan un ensayo clínico con medicamentos comparando la efectividad de la técnica usando ropivacaína vs placebo (suero fisiológico) con una técnica de bloqueo guiada mediante ecografía, en el que demuestran la efectividad de la técnica para el control del DHIT.
- Algunas de las posibles ventajas de esta técnica son que es potencialmente repetible en caso de necesidad y que teóricamente podría ofrecer un mejor control del DHIT ya que el bloqueo sensitivo del nervio frénico se presupone completo ya que, a diferencia del bloqueo nervioso del nervio frénico a nivel de la grasa periférica pericárdica, en el bloqueo cervical el nervio aún no ha dado ninguna rama sensitiva intratorácica hacia la pleura mediastínica y/o parietal.
- Por el contrario, esta técnica presenta algunos problemas como son la aparición del bloqueo motor de la extremidad superior del lado infiltrado que aparece en casi el 40% de los casos⁹⁹ y el hecho de que en el trabajo de Blichfeldt-Eckhardt et al, se realiza infusión cada 8 horas de 10cc de la solución a estudio mediante la colocación de un catéter guiada por ecografía; esta diferencia metodológica (infusión repetida) respecto al resto de técnicas de bloqueo hace que la teórica superioridad en cuanto al control del DHIT a la que hacen referencia los

autores del trabajo sea cuestionable, sobretodo cuando el 17% de los pacientes “pierden” el catéter antes de su retirada prevista según el protocolo de estudio.

- Finalmente, queremos destacar que es una técnica segura y sin repercusión respiratoria según Blichfeldt-Eckhardt et al, que no encuentran diferencias al comparar, mediante espirometría pre y post-quirúrgica, el funcionalismo respiratorio del grupo de tratamiento respecto al del grupo control.

1.4.7 BLOQUEO INTRATORÁCICO DEL NERVIIO FRÉNICO

- Se trata de la técnica con mayor evidencia científica que avale su uso para el control del DHIT ya que hay diversos trabajos, incluyendo el realizado por nosotros en el Estudio 1 de este proyecto, en los que se ha demostrado su efectividad reduciendo la incidencia y severidad del DHIT^{41,82,97,100}
- Se ha cuestionado el hecho de que, dado que el anestésico local se infiltra a nivel de la grasa perifrénica a nivel del pericardio, precisa un abordaje quirúrgico y que no es una técnica repetible en caso de necesidad.⁸²

- Al igual que el resto de bloqueos sobre el nervio frénico, la potencial parálisis del hemidiafragma intervenido genera preocupación a la hora de aplicar esta técnica, sobretodo en pacientes con funcionalismo pulmonar límite preoperatorio.⁸⁸ A este respecto, el trabajo de Danelli et, al en 2007 demuestra que la infiltración periférica de 10 ml de ropivacaína al 0,2% eran efectivos para el control del DHIT sin ocasionar un compromiso adicional de la oxigenación¹⁰⁰

1.5 ELECTROMIOGRAFÍA. BASES ANATÓMICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS.

La electromiografía (EMG) consiste, básicamente, en el registro de los potenciales generados en el sistema nervioso periférico, es decir, en la fibra nerviosa y/o muscular.

1.5.1 BASES ANATÓMICAS

El sistema nervioso periférico está constituido funcionalmente por la interacción de cuatro tipos de neuronas:

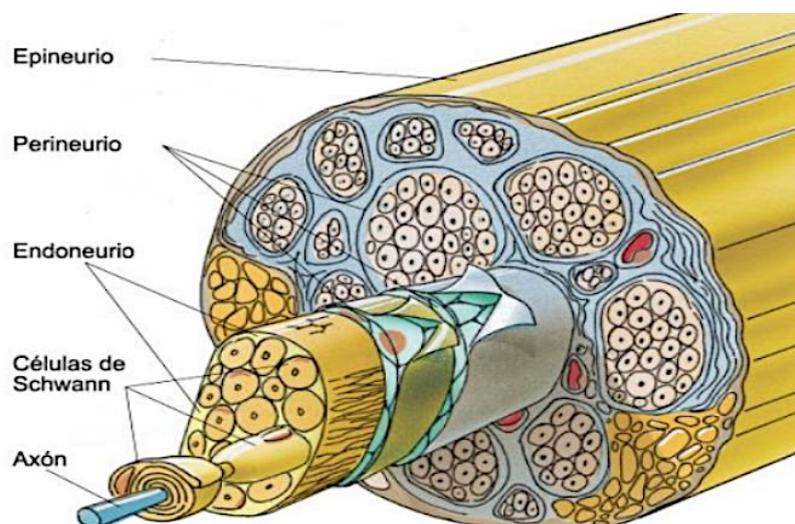
- 1. Motoneurona (Nm):** ubicada en el asta anterior medular. Su efector es el músculo y de su unión con un número determinado de fibras musculares nace el concepto de Unidad motora (UM).
- 2. Neurona vegetativa preganglionar (Nv1):** ubicada a nivel medular y del tronco cerebral.
- 3. Neurona vegetativa postganglionar (Nv2):** es el efector de la anterior, y la encargada de la inervación visceral y cutánea vegetativas.
- 4. Neurona sensitiva (Ns):** ubicada en el ganglio raquídeo espinal, extiende sus largas dendritas (funcionalmente axones) hasta conectar con los receptores somáticos y vegetativos, siendo sus efectores la propia motoneurona o determinadas interneuronas del sistema nervioso central.

Estas cuatro neuronas, con sus prolongaciones axonales, delimitan la vertiente motora y sensitiva del sistema nervioso periférico. Ambas vertientes íntimamente unidas por sinapsis a nivel medular y periférico a través del músculo (efector de la motoneurona y receptor propioceptivo de la neurona sensitiva) delimitan una unidad sensitivo-motriz en la que recae toda la exploración electromiográfica.¹⁰¹

1.5.1.1 FIBRA NERVIOSA Y NERVIO.

La fibra nerviosa destinada exclusivamente a propagar los impulsos nerviosos, la forman el axón (prolongación protoplasmática del cuerpo neuronal) con su membrana o axolema, rodeado de forma intermitente por las células de Schwann con su vaina de mielina. Una membrana basal encierra y aísla el axón y células de Schwann, delimitando la fibra nerviosa. La fina capa que rodea cada fibra nerviosa se llama endoneuro, las fibras individuales se agrupan en fascículos cubiertos por el perineuro, el nervio completo formado por la unión de varios fascículos está cubierto por el epineuro.¹⁰²

Figura 13. Estructura de un haz nervioso (Reproducida de Gartner, L. 2002)¹⁰³

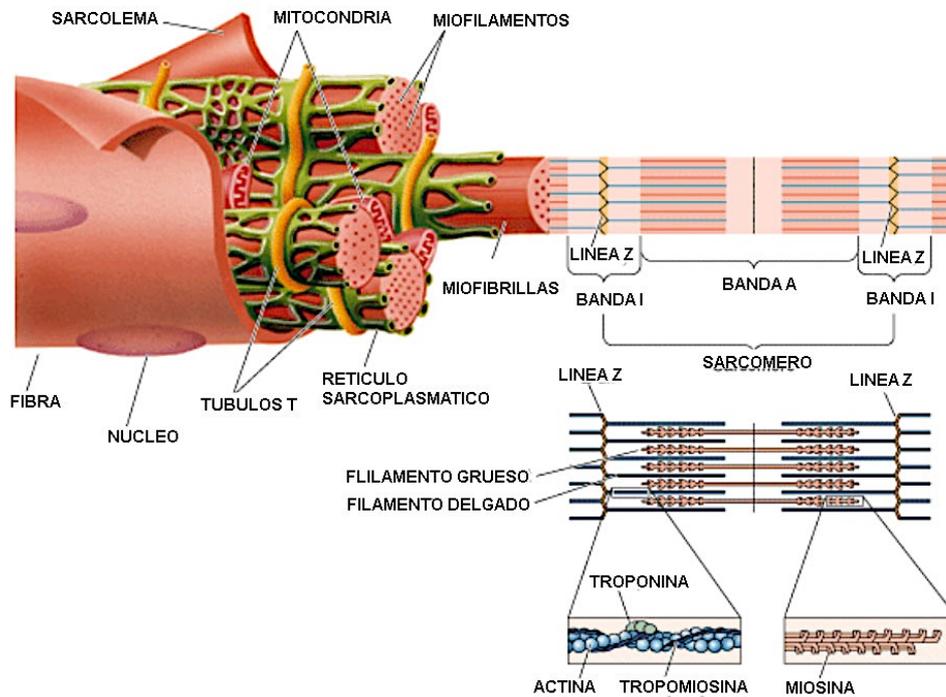


1.5.1.2 FIBRA MUSCULAR Y MÚSCULO.

El músculo es el efector somático universal del sistema nervioso periférico. La fibra muscular constituye la unidad anatómica del músculo. Es una célula multinucleada formada por la unión de varios mioblastos que conservan su núcleo embriológico. Funcionalmente la fibra muscular se constituye como una unidad funcional rodeada por una membrana (sarcolema) que lo aísla del exterior en la que encontramos una unidad especializada denominada placa motriz donde se produce la sinapsis con el terminal axonal y se realiza la transmisión neuromuscular (Fig. 14).

La contracción muscular es consecuencia de la despolarización de la fibra muscular debido a la liberación de acetilcolina (Ach) desde el terminal axonal a nivel de la placa motriz generando así, el potencial de acción de la fibra muscular que se desplaza a lo largo de toda la membrana muscular (sarcolema) penetrando en el interior de la fibra muscular (sarcolema) a través de un sistema tubular denominado Sistema T. La presencia de dicho potencial de acción libera el calcio almacenado en las cisternas sarcoplasmáticas uniéndose a los filamentos de actina y miosina de la fibra muscular lo que permite el deslizamiento de los filamentos de actina alrededor de los de miosina lo que genera el acercamiento de las bandas Z donde se insertan los filamentos de actina generando el acortamiento del sarcómero y por ende la contracción muscular.¹⁰⁴

Figura 14. Estructura y ultra estructura de la fibra muscular. (Reproducida de Gartner, L. 2002)¹⁰³



Desde el punto de vista funcional el músculo está constituido por Unidades motoras (UM); es decir, un grupo más o menos numeroso de fibras musculares inervadas todas ellas por el axón de una motoneurona.

1.5.2 BASES ELECTROFISIOLÓGICAS

La fibra nerviosa y la muscular son células polarizadas y excitables. Esto quiere decir que mantienen en reposo una diferencia de potencial entre su interior (negativo) y el exterior (positivo) y son capaces de cambiar esta polaridad despolarizándose ante un estímulo adecuado y también son capaces de propagar dicha despolarización a lo largo de toda la fibra.

Esta actividad eléctrica es la base del estudio electromiográfico y para su correcta interpretación debemos conocer algunos conceptos básicos acerca de la misma:¹⁰⁵

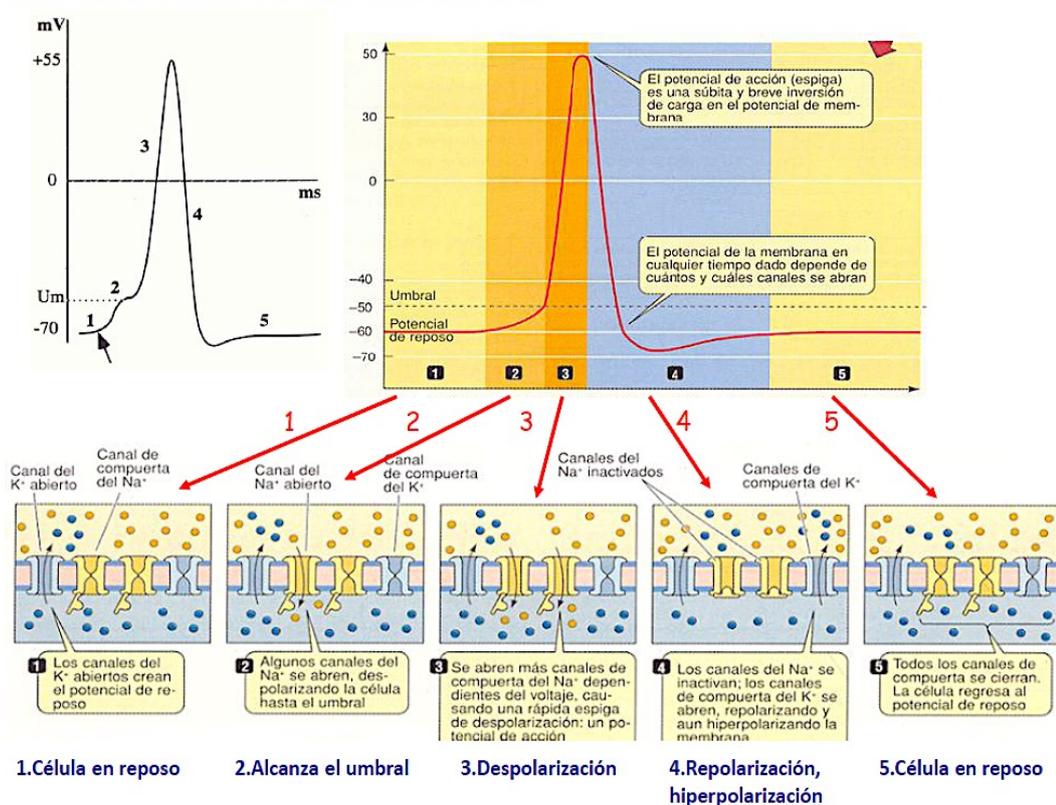
- **Potencial de membrana:** es secundario a la distinta concentración iónica entre el interior y el exterior de una célula y para mantener esta polarización celular es indispensable la existencia de las membranas semipermeables del axolema y el sarcolema.
- **Difusión iónica en membranas semipermeables:** un ion tiende a difundir hacia donde su concentración sea menor y la carga eléctrica de signo contrario; así la permeabilidad de la membrana para cada ion es determinante pudiendo suponer una barrera completa al paso de los mismos o permitir su difusión y con ello se crea el concepto de *potencial de equilibrio* que es aquél en el que la difusión de dicho ion hacia y desde el interior de la célula es constante manteniéndose así una diferencia de concentración de dicho ion estable entre el interior y el exterior celular.

- **Transporte activo en membranas semipermeables:** las membranas semipermeables tienen la capacidad de transportar activamente determinados iones hacia dentro o hacia fuera de la célula, contribuyendo en gran manera a la génesis del potencial de reposo o de membrana. En la fibra nerviosa y muscular este transporte activo actúa sobre los iones Na^+ y K^+ fundamentalmente, compensando el desequilibrio que, respecto al potencial de membrana real, mantienen los respectivos potenciales de equilibrio para cada catión.

- **Despolarización y repolarización: el potencial de acción.**

El factor desencadenante de la despolarización puede ser distinto (eléctrico, químico, mecánico, térmico...) pero todos causan el mismo efecto: el aumento de la permeabilidad del ion Na^+ , determinante de su entrada masiva en la célula cambiando la polaridad del interior de la célula que se hace positivo respecto al exterior (despolarización) y se ha generado un potencial de acción (Fig. 15). Posteriormente la célula retorna a su estado de reposo mediante la salida pasiva de iones K^+ del interior de la célula al exterior hasta alcanzar su potencial negativo de reposo.

Figura 15. Fases del potencial de acción. (Adaptado de Mathews et al. 1998)¹⁰⁶



- **Propagación del potencial de acción:** el potencial de acción generado en cualquier punto de la fibra nerviosa o muscular, despolariza la membrana vecina generando un nuevo potencial de acción; por tanto la conducción no consiste en el “transporte” de un potencial, sino en la génesis continuada de potenciales en sentido ortodrómico, eferente la motora (hacia el músculo) y aferente la sensitiva (hacia una sinapsis medular). Esta conducción ortodrómica se asegura por el hecho de que la membrana despolarizada presenta un breve período refractario en el que no puede volver a despolarizarse (inactividad temporal de los

canales de Na^+) y esto obliga a que se despolarice la membrana contigua aún polarizada.

- **Factores determinantes de la velocidad de propagación** ¹⁰²

La velocidad de conducción de una fibra nerviosa o muscular depende de la resistencia que ofrezca el axón a la propagación de las corrientes de acción generadas por el potencial de acción y a la resistencia de la membrana a ser atravesada por ellas:

1. *Resistencia a la propagación:* el principal determinante es el diámetro del axón nervioso; así a mayor diámetro menor resistencia y mayor velocidad de conducción.
2. *Resistencia de la membrana al flujo iónico:* en esta propiedad se basa la conducción saltatoria de las fibras mielínicas en las que los potenciales de acción se generan de nodo de Ranvier a nodo de Ranvier (zona de axón no cubierta por la vaina de mielina formada por las células de Schwann), ya que en la porción internodal la mielina impide el flujo iónico trans-membrana impidiendo la despolarización de ese segmento axonal lo que significa que el milímetro aproximado que separa cada nodo sólo consume tiempo para la génesis de un nuevo potencial. Por el contrario la fibra amielínica en el mismo trecho debe generar varios potenciales con la consiguiente disminución en la velocidad de conducción.

1.5.3 ANESTÉSICOS LOCALES Y CONDUCCIÓN AXONAL

La anestesia local se ha definido como una pérdida de sensibilidad en un área circunscrita del cuerpo provocada por una depresión de la excitación en las terminaciones nerviosas o por una inhibición del proceso de conducción en los nervios periféricos.¹⁰⁷

1.5.3.1 MECANISMO Y LUGAR DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales alteran los procesos de generación y transmisión del impulso nervioso. Esta acción de los anestésicos locales de interferir en el proceso de excitación en una membrana nerviosa se puede producir mediante una o más de las siguientes acciones:

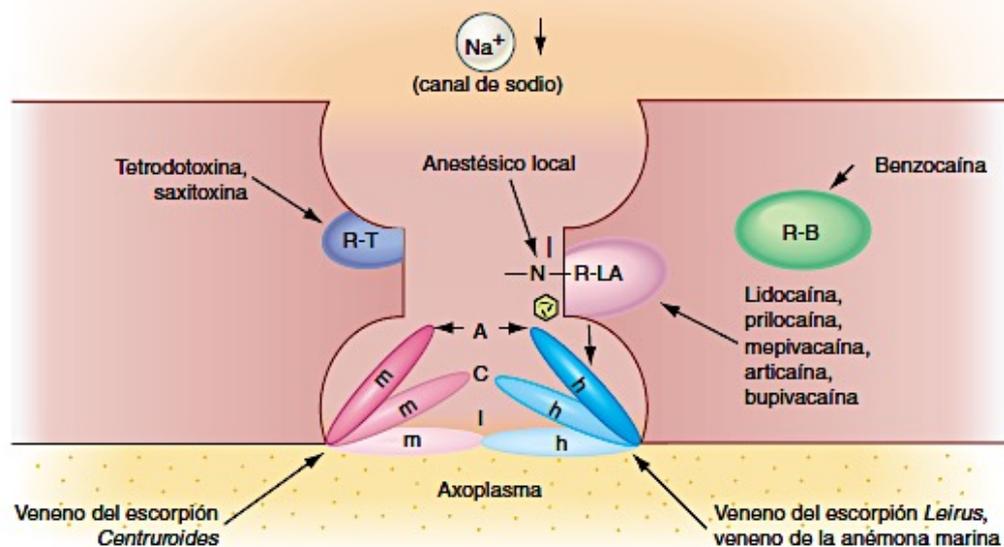
1. Alterando el potencial de reposo básico de la membrana nerviosa.
2. Alterando el potencial umbral.
3. Disminuyendo la velocidad de la despolarización.
4. Prolongando la velocidad de la repolarización.

Se ha establecido que los efectos primordiales de los anestésicos locales se producen durante la fase de despolarización del potencial de acción.¹⁰⁸

Se han postulado diversas teorías para explicar el mecanismo de acción de los anestésicos locales sobre la conducción nerviosa pero la **teoría del receptor específico** es la que cuenta con más apoyo hoy en día. En ella, se afirma que los anestésicos locales actúan uniéndose a receptores específicos en el canal de sodio¹⁰⁹ (Fig 16) .

Tanto los estudios bioquímicos como los electrofisiológicos han señalado que existen receptores específicos para los anestésicos locales en el canal de sodio, ya sea en su superficie externa o en la superficie axoplásmica interna.^{110,111} Una vez que el anestésico local ha accedido a los receptores, disminuye o se elimina la permeabilidad a los iones de sodio y se interrumpe la conducción nerviosa.

Figura 16. Acción de los A.L. sobre el canal de Na⁺ de la membrana celular (Reproducida de Pallasch,TJ. 1983)¹¹²



Los anestésicos locales de tipo aminas terciarias inhiben la entrada de sodio durante la conducción nerviosa al unirse a un receptor en el interior del canal de sodio (R-LA). Esto bloquea el mecanismo de activación normal (configuración A de la puerta, despolarización) y favorece también el movimiento de las puertas de activación e inactivación (m y h) hasta una posición similar a la del estado inactivado.

Hay que tener en cuenta que en los nervios mielínicos (como es el caso del nervio frénico) la vaina de mielina aísla el axón tanto desde el punto de vista eléctrico como farmacológico haciendo que el único sitio en el que los anestésicos locales tienen acceso a la membrana nerviosa es en los nódulos de Ranvier, donde abundan los canales de sodio. Como un impulso puede saltar o circunvalar uno o dos nódulos bloqueados y continuar su camino, es necesario que la solución anestésica bloquee al menos dos o tres nódulos inmediatamente adyacentes para garantizar una anestesia eficaz, lo que supone una longitud aproximada de 8-10 mm¹¹³.

1.5.3.2 CINÉTICA DEL COMIENZO Y LA DURACIÓN DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.

BARRERAS A LA DIFUSIÓN DE LA SOLUCIÓN

Un nervio periférico está compuesto por cientos/miles de axones fuertemente agrupados. Estos axones se encuentran protegidos, sostenidos y nutridos por varias capas de tejidos elásticos y fibrosos. Los vasos sanguíneos aferentes y los linfáticos discurren a través de las capas.

Las fibras nerviosas individuales (axones) están cubiertas y separadas entre sí por el endoneuro. El perineuro une dichas fibras en haces denominados fascículos. El grosor del perineuro varía según el diámetro del fascículo que rodea. Cuanto más grueso sea el perineuro, menor será la velocidad de difusión del anestésico local a su través.¹¹⁴

La capa más interna del perineuro es el perilema . Está cubierto por una membrana mesotelial lisa. El perilema representa la barrera principal de la difusión hacia el interior del nervio.

Los fascículos están contenidos en el interior de un entramado laxo de tejido conjuntivo areolar denominado epineuro . El epineuro constituye el 30-75% de la sección transversal total de un nervio. Los anestésicos locales tienen facilidad para difundir a través del epineuro gracias a su consistencia laxa.

Los vasos sanguíneos y los linfáticos atraviesan el epineuro y absorben las moléculas de anestésicos locales, eliminándolas así del lugar de inyección.

La capa más externa del epineuro que rodea el nervio es más densa y más gruesa, y forma lo que se denomina vaina epineural o vaina nerviosa . La vaina epineural no constituye una barrera a la difusión del anestésico local hacia el interior del nervio.¹¹³

DIFUSIÓN.

La velocidad de difusión está gobernada por varios factores; el más significativo de ellos es el gradiente de concentración. Cuanto mayor sea la concentración inicial de anestésico local, más rápida será la difusión de sus moléculas y su inicio de acción.

Los fascículos situados cerca de la superficie del nervio se denominan haces periféricos. Estos haces son los que primero alcanzan los anestésicos locales y los que están expuestos a una concentración de anestésico más alta. Suelen bloquearse por completo poco tiempo después de la inyección de un anestésico local.

Los fascículos que se encuentran más próximos al centro del nervio se denominan haces centrales . Los anestésicos locales contactan con ellos pasado cierto tiempo, y con concentraciones mucho menores, debido a la gran distancia que debe recorrer la solución y al mayor número de barreras que han de atravesar.

A medida que el anestésico local difunde hacia el interior del nervio, va diluyéndose de forma progresiva a causa de la acción de los líquidos titulares, y parte se absorbe por los capilares y los linfáticos.

El bloqueo de conducción completo de todas las fibras nerviosas en un nervio periférico requiere un volumen adecuado, así como el depósito de una concentración suficiente de anestésico local. En ninguna situación clínica se bloquea el 100% de las fibras de un nervio periférico.¹¹⁵

PROCESO DEL BLOQUEO NERVIOSO.

Después del depósito del anestésico local lo más cerca posible del nervio, la solución difunde en todas direcciones según los gradientes de concentración vigentes. Una porción del anestésico local inyectado difunde hacia el nervio y hacia su interior. Sin embargo, una porción significativa del fármaco inyectado también difunde alejándose del nervio. A continuación se producen las reacciones siguientes:

1. Parte del fármaco es absorbido por tejidos no nerviosos (p. ej., músculo y tejido adiposo).
2. Parte se diluye en el líquido intersticial.
3. Parte es eliminado por los capilares y los linfáticos desde el lugar de inyección. Debido a este fenómeno, en ocasiones, se asocia un agente vasoconstrictor (adrenalina) para disminuir este efecto potenciando la acción local del anestésico.
4. Los anestésicos tipo éster se hidrolizan.

La suma de todos estos factores da como resultado la reducción de la concentración de anestésico local fuera del nervio; sin embargo, la concentración del fármaco en el interior del nervio sigue aumentando a medida que progresa la difusión. Estos procesos continúan hasta que se consigue un equilibrio entre las concentraciones de anestésico local dentro y fuera del nervio.¹¹³

DURACIÓN DEL BLOQUEO NERVIOSO.

La duración del bloqueo nervioso depende de múltiples factores tanto dependientes del fármaco anestésico empleado como del tipo de fibra nerviosa. Los factores relacionados con la acción de los anestésicos se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Factores que influyen en la acción de los anestésicos locales (De Cohen S, Burns R: *Pathways of the pulp*, 2002)¹⁶

Factor	Acción	Descripción
pKa (<i>constante de disociación</i>)	Comienzo	pKa más bajo = comienzo de acción más rápido, más moléculas RN presentes para difundir a través de la vaina nerviosa; disminuyendo la latencia
Liposolubilidad	Potencia anestésica	Aumento de la liposolubilidad = aumento de la potencia
Unión a proteínas	Duración	Un aumento en la unión a proteínas permite que los cationes anestésicos (RNH ⁺) se fijen con más fuerza a las proteínas localizadas en los receptores; aumentando la duración de acción
Capacidad de difusión del tejido no nervioso	Comienzo	Aumento de la capacidad de difusión supone una disminución de la latencia
Actividad vasodilatadora	Potencia y duración	A mayor vasodilatación eliminación más rápida del anestésico del lugar de inyección; disminuyendo la potencia y la duración anestésica.

A continuación (Tabla 5), resumimos algunas de las principales características fisicoquímicas y farmacológicas de la lidocaína comparándolas con otros anestésicos locales empleados en nuestro medio de forma habitual:

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de los A.L.

(Modificada de Rogers MC y cols: *Principles and practice of anesthesiology*, 1993)¹¹⁷

	PM	pK _a (36°C)	Comienzo	Liposu- bilidad	Unión a proteínas	Duración
Procaína	236	9.1	Lento	1	5	Corta
Tetracaína	264	8.4	Lento	0.15	85	Larga
Mepivacaína	246	7.9	Rápido	1	75	Media
Lidocaína	234	7.7	Rápido	2	65	Media
Ropivacaína	274	8.1	Medio	2.8	94	Larga
Bupivacaína	288	8.1	Medio	ND	95	Larga

PM: Peso molecular

ND: No Disponible

pK_a: constante de disociación: pH en el que el 50% del anestésico está libre y el 50% unido a H⁺ (forma catiónica).

FINALIZACIÓN DEL BLOQUEO NERVIOSO.

A medida que el anestésico local va eliminándose del nervio, su función se va recuperando, rápidamente al principio y más despacio después. Comparado con el comienzo del bloqueo nervioso, muy rápido, la recuperación del bloqueo es mucho más lenta, ya que el anestésico local está unido a la membrana nerviosa. Los anestésicos locales de mayor duración (p. ej., bupivacaína, ropivacaína y tetracaína) se unen más firmemente en la membrana nerviosa (mayor unión a proteínas) que los fármacos de acción más corta (p. ej., procaína y lidocaína), de ahí que se liberen más lentamente desde sus receptores en los canales de sodio. La velocidad a la que se elimina el anestésico local del nervio influye en la duración del bloqueo nervioso; además del aumento de la unión a proteínas, otros factores que influyen en la velocidad

de eliminación del fármaco del lugar de la inyección son la vascularización del lugar de inyección y la presencia o ausencia de una sustancia vasoactiva (adrenalina o similar) asociada al anestésico local empleado.¹¹³

1.6. EVALUACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

Una vez detallado el proceso de conducción nerviosa y la anátomo-fisiología de la musculatura respiratoria, es importante detallar qué técnicas nos permiten valorar la funcionalidad de la musculatura respiratoria.

Las propiedades fundamentales de la función muscular son tres:

- **Fuerza**, necesaria para realizar su trabajo de forma correcta. Puede verse disminuida por acción de los bloqueos con anestésicos locales.
- **Resistencia**, o capacidad que tiene el músculo para mantener un esfuerzo durante un tiempo sin claudicar.
- **Coordinación entre los grupos musculares**. Para su estudio clínico no existen técnicas plenamente validadas y su estudio no se incluye habitualmente en la valoración de la función de los MR.

La mayoría de los trabajos que han estudiado el funcionalismo de los MR lo han hecho desde dos perspectivas diferentes pero relacionadas entre sí: desde un punto estrictamente fisiológico, y desde un punto de vista clínico aplicado a pacientes con enfermedades respiratorias. Nuestra intención en este proyecto fue obtener una visión global del funcionalismo neuro-muscular diafragmático en su conjunto.

1.6.1 DEBILIDAD, PARÁLISIS y FATIGA MUSCULAR

Es importante la diferenciación de estas tres entidades. Se dice que un músculo está debilitado cuando su fuerza contráctil está reducida debido a alguna alteración subyacente de tipo orgánico o funcional, siempre que el músculo esté reposado.^{118, 119} Por tanto, utilizaremos esta expresión al referirnos a situaciones en que exista un descenso en la fuerza de los MR que no esté relacionada con el esfuerzo. Cuando la debilidad muscular es extrema, hablamos de parálisis.¹²⁰

Fatiga es la claudicación muscular ante un esfuerzo extenuante, que se manifiesta por una pérdida de capacidad del músculo para generar fuerza y/o velocidad en respuesta a una carga. Esta claudicación es reversible con el reposo^{119,121} y sucederá más precozmente si el músculo está debilitado. Existe, por tanto, una relación directa entre debilidad muscular y fatigabilidad.

Las principales causas de debilidad muscular se exponen en la tabla 6.

Tabla 6. Principales causas de debilidad muscular. (Modificada de Wilcox PG, Pardy RL. *Diaphragmatic weakness and paralysis*. 1989)¹²⁰

PRINCIPALES CAUSAS DE DEBILIDAD MUSCULAR
1. Trastornos del Sistema nervioso Central
2. Trastornos del asta medular anterior
3. Trastornos de los nervios periféricos
4. Trastornos de la transmisión neuro-muscular
5. Trastornos de la fibra muscular
6. Trastornos sistémicos

Como se ha expuesto anteriormente, la inyección de anestésico local en la grasa periférica podría ocasionar un bloqueo de la conducción nerviosa motora, pero además podría provocar hipotonía muscular por efecto directo sobre el músculo estriado y la unión neuromuscular. Estos dos efectos pueden encuadrarse en la tabla anterior, en los apartados 3 y 4 respectivamente. Por lo tanto, puede considerarse como una causa de debilidad muscular, y para evaluar estos efectos utilizaremos los mismos métodos empleados para estudiar la debilidad muscular en otras situaciones.

1.6.2 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS M.R.

A continuación, se analizan los diferentes métodos existentes para diagnosticar y estudiar las alteraciones en el funcionalismo de los músculos respiratorios (Tabla 7), haciendo especial hincapié en aquellos empleados en el presente trabajo.

Tabla 7. Métodos de evaluación de la musculatura respiratoria.

MÉTODOS DE ESTUDIO DEL FUNCIONALISMO MUSCULAR
1. Valoración clínica
2. Técnicas radiológicas
3. Pruebas de funcionalismo respiratorio convencional
4. Electromiografía (EMG)
5. Registro de las presiones generadas por los M.R.
6. Registro de la contractilidad de los M.R.
7. Pruebas de resistencia y fatigabilidad de los M.R.

1.6.2.1. VALORACIÓN CLÍNICA

ANAMNESIS

La disnea es el síntoma más representativo de debilidad muscular respiratoria, aunque es poco sensible y específico.^{118,122,123} El patrón ventilatorio (PV) típico de los pacientes con debilidad o fatiga severa de los MR consiste en una respiración rápida y superficial; es decir, frecuencias respiratorias altas con volúmenes tidal (Vt) bajos.^{123,124} Existe una relación entre el grado de debilidad muscular y la disnea. Si la dificultad respiratoria es ligera, aparecerá disnea de esfuerzo, y si es severa dará lugar a disnea en reposo.

La debilidad diafragmática causa ortopnea¹²³ que es la sensación disneica que aparece al adoptar la posición de decúbito supino ya que, en esta posición, el contenido abdominal tiende a desplazarse cefálicamente hacia el interior del tórax, y si la debilidad del diafragma es severa, este músculo será incapaz de soportar esta carga adicional, apareciendo la ortopnea.¹²⁵

EXPLORACIÓN FÍSICA

Si está afectado el diafragma y/o los músculos intercostales, podrá observarse reclutamiento de otros músculos con la intención de suplir su función parcialmente permitiendo una respiración eficaz.

En la parálisis diafragmática aparece un movimiento paradójico abdominal durante la inspiración. Esto sucede porque el diafragma parético se comporta como una membrana inerte que es desplazada cefálicamente durante la inspiración, al ser traccionado por la presión pleural negativa que generan los

músculos intercostales y los accesorios. La presión negativa intratorácica se transmite al abdomen, desplazando la pared abdominal hacia adentro. Este movimiento anómalo puede observarse de forma unilateral o localizada, en casos de parálisis hemidiafragmática, o afectando globalmente al abdomen si la parálisis es bilateral.¹²⁶

En resumen, la clínica (anamnesis y exploración) puede sugerirnos la presencia de disfunción en los MR. Sin embargo, su baja sensibilidad y especificidad, carácter subjetivo y difícil cuantificación hacen necesaria la utilización de exploraciones complementarias para confirmar su existencia.

1.6.2.2. TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

En la parálisis hemidiafragmática puede observarse una elevación del diafragma ipsilateral. La utilidad de esta prueba diagnóstica es limitada, por la elevada incidencia de falsos positivos y negativos,^{73,123} ya que puede haber otras causas de elevación diafragmática, como atelectasias, eventración diafragmática, etc. De hecho se recomienda interpretar las elevaciones de un hemidiafragma en una Rx con cautela ya que según los trabajos de Chetta y colegas la tasa de falsos positivos y negativos de la Rx simple es de 56% y 10% respectivamente con un valor predictivo positivo de sólo el 33%¹²⁷

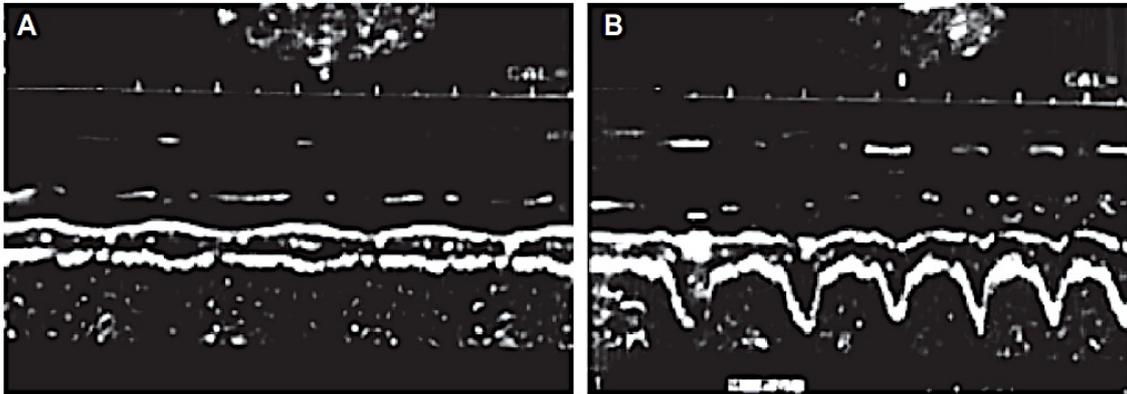
FLUOROSCOPIA

La fluoroscopia ha sido ampliamente utilizada en la valoración de la función diafragmática. El desplazamiento de al menos 2 cm de un hemidiafragma en dirección cefálica durante una maniobra brusca de sniff (“olfateo”), al tiempo que el músculo contralateral se desplaza caudalmente, es sugestivo de parálisis hemidiafragmática. Sin embargo, un 6% de los individuos sanos puede tener un movimiento diafragmático paradójico durante la maniobra de sniff, y un 17% presenta un desplazamiento desigual de los dos hemidiafragmas.⁷⁸ La fluoroscopia durante la maniobra de sniff en decúbito supino parece tener alta sensibilidad. En un estudio sobre once casos de parálisis diafragmática de instauración reciente, fue positiva en todos ellos.⁷³

ECOGRAFÍA TORÁCICA

La ultrasonografía torácica (Fig. 17) también ha sido descrita como un nuevo método de detección de parálisis del diafragma.^{128,129} Su utilidad se basa en que el diafragma normal aumenta su grosor durante la inspiración, mientras que un diafragma paralizado no lo hace; igualmente la parálisis diafragmática se puede determinar al observar un progresivo adelgazamiento del músculo diafragmático al pasar de capacidad funcional residual a capacidad pulmonar total durante una inspiración profunda.¹²⁸ Finalmente, mediante la ecografía en modo M se puede evaluar directamente si el movimiento diafragmático está conservado, ausente o es paradójico.¹²⁹ Por lo tanto, la ecografía puede ser una alternativa económica y no invasiva a fluoroscopia, aunque su interpretación es, en gran parte, dependiente del operador.

Figura 17. Ecografía dinámica diafragmática. (Modificado de Orozco-Levi, et al. Evaluación funcional no-invasiva de la reserva ante la fatiga y la estructura del diafragma mediante ecografía transtorácica en modos B y M. 2010)¹³⁰



Ecografía en modo M de los cambios de grosor diafragmático durante la respiración. (A) en reposo y (B) ante cargas inspiratorias específicas.

En definitiva, el estudio radiológico puede ser útil en el diagnóstico de parálisis diafragmática, aunque es poco específico y no permite medir el grado de alteración motora de dicho músculo. Además, con algunas técnicas, se expone al paciente y al observador a radiaciones que pueden ser evitadas mediante otros métodos.

1.6.2.3. PRUEBAS DE FUNCIONALISMO RESPIRATORIO

GASOMETRÍA ARTERIAL

Los cambios gasométricos aparecen cuando la pérdida de fuerza es importante y/o lleva tiempo establecida ya que el sistema respiratorio presenta múltiples sistemas de compensación para asegurar una respiración adecuada. De forma progresiva aparecen: Hipoxemia con normocapnia por microatelectasias; posteriormente, alcalosis respiratoria por hiperventilación compensatoria y, finalmente, si la fuerza cae por debajo del 30% del valor de referencia, hipercapnia e hipoxemia severa.^{120, 131}

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

La realización de las pruebas funcionales respiratorias (PFR), tales como las espirometrías simple y forzada y la determinación de los volúmenes pulmonares estáticos (VPE), requiere un esfuerzo importante de los MR. Así, se requiere un esfuerzo muscular espiratorio para exhalar desde la capacidad pulmonar total (CPT) hasta el volumen residual (VR), y un esfuerzo de los músculos inspiratorios para inspirar desde la capacidad residual funcional (CRF) a la CPT.

Cuando existe una debilidad o disminución de fuerza de los MR, la alteración espirométrica que cabría esperar consistiría en un patrón restrictivo con una difusión del monóxido de carbono (DLco) normal, si se corrige de acuerdo al volumen alveolar (VA).¹²⁰

La CRF sería menor al disminuir las fuerzas elásticas que tienden a expandir la caja torácica (incluido el diafragma, que forma parte de la caja torácica) y se oponen al colapso pulmonar. Los flujos espiratorios estarían conservados, si se corrigen de acuerdo a la CV que se encuentra disminuida. Esto ocurre en individuos sin patología respiratoria que sufren pérdida de fuerza muscular, como sucedería en caso de disfunción diafragmática.

La debilidad muscular aguda no tiene efecto sobre la distensibilidad pulmonar; si la debilidad persiste, aumenta tanto la rigidez pulmonar, probablemente por atelectasias, como la rigidez de la pared torácica. Las propiedades de las vías aéreas no deberían estar afectadas si disminuye la fuerza muscular, pero su función puede alterarse al reducirse la distensibilidad pulmonar.⁷⁸

Teóricamente la parálisis diafragmática supone, predominantemente, una afectación de la capacidad inspiratoria del individuo con lo que debería apreciarse una disminución de la CPT al no poder realizarse una inspiración máxima y por el mismo motivo, una disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen de reserva inspiratorio (VRI).¹²⁶

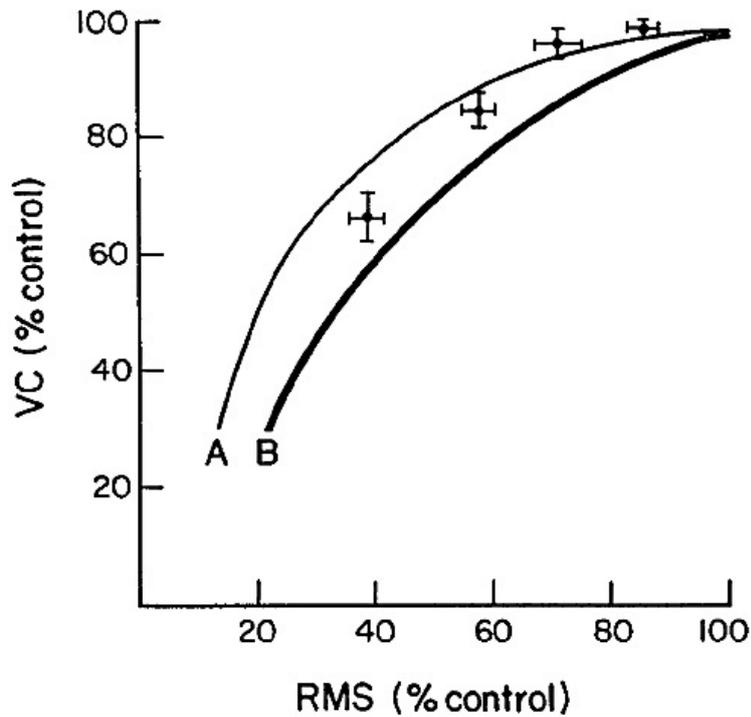
La alteración espirométrica más importante en la parálisis diafragmática es la disminución de la CV en decúbito comparada con la CV en bipedestación.^{125,132}

En individuos sanos este descenso es menor del 10% pero en caso de parálisis diafragmática bilateral puede alcanzar hasta el 50%. En caso de parálisis unilateral la pérdida de CV puede ser mayor del 25% en caso de parálisis derecha, siendo algo menor en caso de parálisis izquierda (debido a que el bazo ejerce menor presión torácica que el hígado).⁷⁸

Los pacientes con parálisis diafragmática presentan un patrón restrictivo en la espirometría en bipedestación; en caso de parálisis unilateral los valores medios de CV, CPT y FEV₁ se sitúan sobre el 75%, 85% y 70% del predicho respectivamente. En caso de parálisis bilateral los valores descienden al 45%, 55% y 50% del predicho respectivamente.^{132,133}

La pérdida de función respiratoria secundaria a la disfunción diafragmática tiene especial relevancia en pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar ya que, en las primeras horas post-operatorias, el paciente suele permanecer en posición de decúbito supino hasta que tolera la movilización con lo que además de las alteraciones en la mecánica respiratoria secundarias a la propia cirugía (pérdida de parénquima pulmonar reseca, disfunción mucociliar, disminución de la distensibilidad pulmonar, alteración mecánica de la musculatura respiratoria secundaria a la incisión quirúrgica y alteración funcional por el dolor de la toracotomía, entre otras)¹³⁴ se suma, en caso de disfunción post-quirúrgica del hemidiafragma intervenido, una pérdida funcional adicional tal como se muestra en la figura 18.

Figura 18. Efecto de la pérdida de fuerza muscular respiratoria sobre la capacidad vital en relación a la posición del paciente. (De Gal TJ, Goldberg SK. *Relationship between respiratory muscle strength and vital capacity during partial curarization in awake subjects.* 1981)¹³⁵



La curva A muestra como la pérdida de fuerza muscular respiratoria (Respiratory Muscle Strength) supone una disminución de la VC (Vital capacity); Esta pérdida de VC es aún mayor en decúbito supino (Curva B) debido al aumento de presión intratorácica ejercida por el contenido de la cavidad abdominal.

1.6.2.4. ELECTROMIOGRAFÍA

La electromiografía (EMG) se considera como la técnica “gold standard” para el diagnóstico de la parálisis frénica.¹³⁶

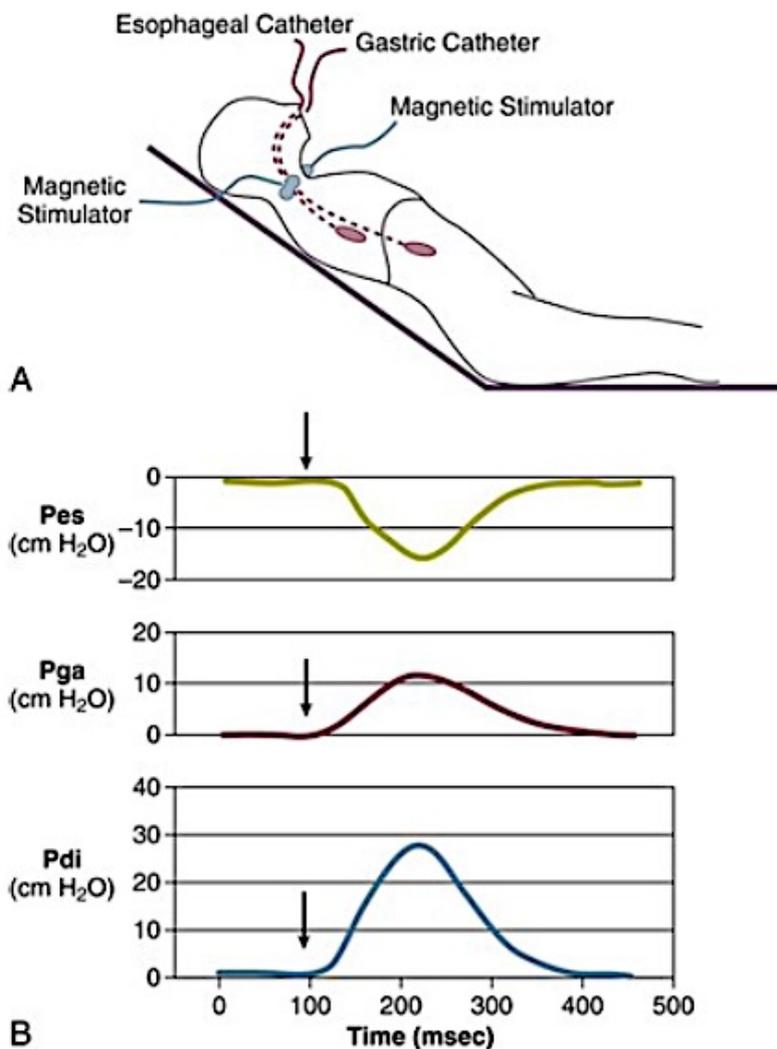
La estimulación eléctrica se puede realizar mediante electrodos de superficie en el cuello o mediante estimulación electromagnética cervical o cerebral y la medición de los potenciales de acción se realiza mediante electrodos de superficie a nivel del 7º-9º espacio intercostal, electrodos de aguja insertados directamente en el espesor del hemidiafragma evaluado o mediante electrodos esofágicos situados en el interior del esófago (mediante una sonda) a nivel del hiato esofágico del diafragma.^{137,138,139}

La mayoría de las enfermedades neuropáticas presentan latencias aumentadas con potenciales de acción disminuidos o ausentes. Este patrón también se evidencia en caso de lesión parcial o compresión del nervio frénico pero en caso de lesión completa del nervio el potencial de acción desaparece.^{137,138}

La EMG convencional puede combinarse con la determinación de presiones intracavitarias, tanto torácica como abdominal, mediante sondas tipo balón (para determinación manométrica) insertadas en el esófago (presión pleural) y en el estómago (presión abdominal); de este modo se puede medir la respuesta mecánica (contracción muscular diafragmática secundaria a la estimulación nerviosa) representada por el aumento de presión diferencial entre la cavidad torácica y la abdominal conocido como presión transdiafragmática (Pdi)¹³⁶ (Fig. 19). Esta técnica, aunque más compleja,

permite diagnosticar aquellos pacientes con patologías puramente miopáticas en las que los valores de latencia y amplitud del potencial de acción están conservados pero presentan una Pdi disminuida debido a que no se produce contracción muscular en respuesta al estímulo eléctrico.^{137,138}

Figura 19. Determinación de la Pdi con estimulación frénica. (Modificado de Tobin MJ. *Narrative Review: Ventilator-Induced Respiratory Muscle Weakness*. Ann Intern Med. 2010)¹⁴⁰



Pes: Presión esofágica

Pga: Presión gástrica

Pdi: presión transdiafragmática = $Pga - Pes$

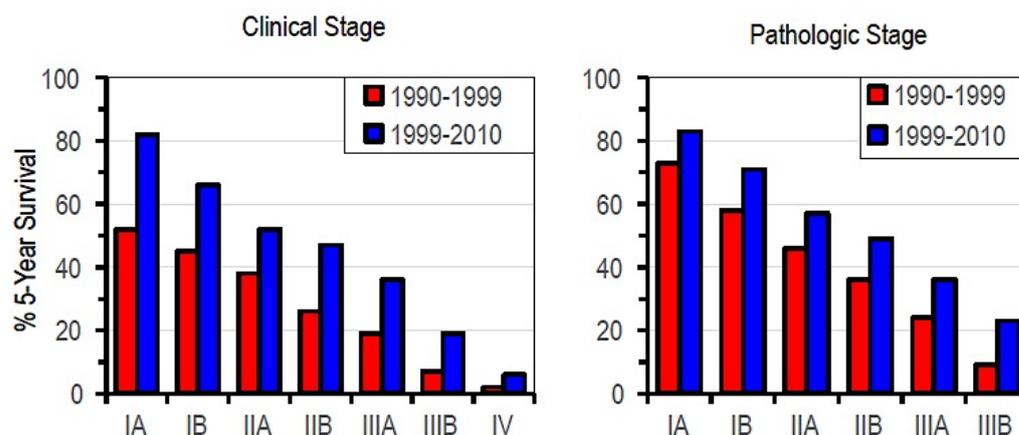
2. JUSTIFICACIÓN y PLANTEAMIENTO

La cirugía para la resección pulmonar requiere de la colocación del paciente en decúbito lateral sobre el lado contralateral al de la intervención. A pesar de la cuidadosa colocación en decúbito lateral, de la manipulación quirúrgica intratorácica precisa y del uso, actualmente casi generalizado de técnicas de analgesia postoperatoria balanceada, entre un 75 y un 85% de los pacientes según las series, refiere dolor a nivel del hombro ipsilateral a la toracotomía.^{38,39} Este dolor es de difícil control a pesar de la administración de antiinflamatorios no esteroideos, opioides intravenosos o incremento de la perfusión epidural, con el aumento de efectos adversos asociados a todos ellos.¹⁴¹

Esta evidencia nos da una aproximación a la importancia de este problema ya que, en nuestro medio, la cirugía de resección pulmonar se realiza predominantemente como parte del tratamiento del cáncer de pulmón cuya incidencia es muy alta y en constante crecimiento como se desprende de los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recogidos por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en su informe del año 2017¹⁴² en el que se expone que el cáncer de pulmón fue el tercer tumor con más incidencia en la población española en el año 2015 con 28.347 nuevos casos (tercer cáncer más frecuente en la población masculina y cuarto en la femenina) pese a lo que supuso la primera causa de fallecimientos por cáncer en España con 21.220 muertes, seguido por el cáncer de colon (15.449 muertes) y ,a una gran distancia, el cáncer de páncreas (6.278 muertes), cáncer de mama (6.213 muertes) y de próstata (5.855 muertes) en el año 2014.

Pese a los avances en el tratamiento que se han producido en los últimos años para el cáncer de pulmón reflejados en la figura 20; en la que se aprecia una mejoría en la supervivencia global y además, una mejor correlación entre la supervivencia del estadiaje clínico y patológico en el segundo período de estudio, la cirugía sigue siendo el mejor tratamiento en términos de supervivencia para esta enfermedad en los estadios patológicos comprendidos entre el IA y el IIIA con una supervivencia a los 5 años entre el 41% (Est pIIIA) y el 90% (Est pIA₁)¹⁴³

Figura 20. Supervivencia del CPNCP entre 1990-1999 y 1999-2010 (Fuente: Detterbeck et al. 2016)¹⁴⁴



Tras abordar la magnitud del problema del carcinoma pulmonar en nuestro medio y el papel central que juega la cirugía de resección pulmonar en su tratamiento, hay que afrontar el hecho de que ésta tiene una mortalidad post-quirúrgica aproximada del 3,3% (2,1% en lobectomía y 6% en neumonectomías)¹⁴⁵ con una morbilidad mayor superior al 20%.¹⁴⁶ Es por ello que cualquier actuación que permita una mejoría del manejo peroperatorio puede mejorar los resultados de morbi-mortalidad obtenidos hasta la fecha.

Con esta finalidad, en el año 2009, desde los Servicios de Cirugía Torácica y Anestesiología y terapéutica del Dolor, planteamos una línea de investigación que ha culminado con la realización de esta tesis Doctoral que refleja el trabajo de muchos profesionales relacionados con la cirugía de resección pulmonar desde diferentes vertientes; así es como se han incorporado a esta investigación los servicios de Farmacología Clínica y el de Neurología pudiéndose superar las sucesivas fases de la investigación.

La primera fase de este proyecto consistió la determinación de la incidencia y severidad del dolor de hombro ipsilateral postquirúrgico en nuestro medio y la realización de una primera valoración de dos de las técnicas descritas en la literatura internacional para su control. Para ello llevamos a cabo el trabajo **“Control del dolor de hombro ipsilateral postoracotomía mediante infiltración del nervio frénico comparado con el bloqueo del nervio supraescapular.”** cuyos objetivos y resultados se describen en este trabajo (ESTUDIO 1) y en una de las publicaciones que se han derivado del mismo.⁴¹

Tras esta primera fase, abordamos una segunda fase (ESTUDIO 2) en la que nos centramos en los aspectos de seguridad de la técnica y validación final de la misma.

3. HIPÓTESIS

El dolor de hombro ipsilateral postoracotomía (DHIP) es una patología frecuente en el postoperatorio de cirugía torácica. Actualmente se sabe que este dolor es de etiología multifactorial pero aún no se conoce con precisión cuál es la causa determinante de su aparición ni de su intensidad. Está bien establecido que el dolor postoperatorio tras cualquier cirugía, pero especialmente tras cirugía torácica, se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad; este hecho nos ha empujado a determinar cuáles son las causas exactas del dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía y, sobretodo, a determinar cuál es el mejor método para evitar su aparición o minimizar su intensidad.

Una vez establecida esta hipótesis nos planteamos abordarla en 2 estudios desarrollados de forma secuencial;

3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO ESTUDIO 1:

La incidencia del DHIP en nuestro medio no ha sido aún establecida y persisten dudas sobre su etiología. Se han descrito varias técnicas para su control pero no se han realizado, hasta la fecha, estudios prospectivos aleatorizados que las comparen en términos de control de su intensidad y/o disminución de su incidencia. Tras revisar la literatura existente sobre el tema, formulamos la hipótesis de que la causa más plausible de la aparición del DHIP era la que lo orienta como un dolor referido secundario a la manipulación quirúrgica de las serosas intratorácicas conducido por el nervio frénico y que el uso de anestésico local infiltrado a nivel de la grasa perifrénica podía minimizar su incidencia y severidad.

3.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO ESTUDIO 2:

La infiltración de la grasa periférica con anestésico local durante la cirugía de resección pulmonar se mostró como una técnica eficaz para reducir la incidencia y gravedad del dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía (ESTUDIO 1) pero podría generar una disfunción, temporal o definitiva, de la conducción nerviosa motora del nervio frénico que a su vez, podría suponer una alteración de la función motora del hemidiafragma ipsilateral a la cirugía.

Por ello, nuestra hipótesis fue que la infiltración de la grasa periférica con lidocaína durante la cirugía de resección pulmonar no produce más alteraciones en la conducción nerviosa motora del nervio frénico ni produce mayor alteración de la función motora del hemidiafragma ipsilateral a la cirugía que la infiltración de suero fisiológico. Dicho de otra manera, fue una hipótesis de no inferioridad de lidocaína en comparación con placebo con variables de seguridad (afectación del nervio frénico).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS ESTUDIO 1.

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la incidencia y características temporales del dolor de hombro ipsilateral tras toracotomía, asociada a bloqueo nervioso, en nuestro medio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar si la infiltración del nervio frénico mediante la inyección de 10 ml de lidocaína al 2% en la grasa peri-frénica a nivel del diafragma reduce el DHIP en el postoperatorio de toracotomía en comparación con el dolor que aparece en el hombro tras el bloqueo del nervio supraescapular con 10 ml de bupivacaína al 0,5%.
2. Determinar el papel de diversos factores (edad, el sexo, el IMC, el tipo de cirugía practicada, tipo y número de drenajes torácicos empleados y duración del acto quirúrgico) en la aparición e intensidad del DHIP asociada a bloqueo nervioso practicado.

4.2 OBJETIVOS ESTUDIO 2.

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar mediante electroneurografía del nervio frénico, si la infiltración de lidocaína al 2% en la grasa periférica durante la cirugía de resección pulmonar produce una alteración funcional del nervio frénico y, en consecuencia, afecta a la función motora del hemidiafragma ipsilateral a la cirugía.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar el grado de afectación clínica y espirométrica generado por la infiltración con lidocaína 2% vs placebo en la grasa periférica en los pacientes intervenidos de cirugía de resección pulmonar.
2. Comparar la intensidad de dolor en ambos grupos del Estudio.

5. MATERIAL y MÉTODOS

Tal como se ha reflejado en los apartados Hipótesis y Objetivos, este trabajo se ha desarrollado en dos fases diferenciadas cuya metodología se expone a continuación:

5.1 METODOLOGÍA ESTUDIO 1

5.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego en relación al observador y paciente.

5.1.2. SELECCIÓN Y RETIRADA DE LOS SUJETOS

POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN

El reclutamiento se realizó de forma prospectiva entre los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar mayor reglada en un único centro (H.U. Germans Trias i Pujol, Badalona) en el año 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 18 a 85 años sometidos a cirugía de resección pulmonar mayor con incisión posterior o póstero-lateral que pasasen, como mínimo, las primeras 24 horas de post-operatorio en la Unidad de Reanimación post-quirúrgica.
- El paciente deberá haber firmado un consentimiento informado (CI) específico para el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Negativa del paciente a participar en el estudio
- Imposibilidad o contraindicación de realizar la punción epidural.
- Enfermedades neuromusculares, dolor intenso de hombro ipsilateral a la toracotomía previo o uso crónico de analgésicos.
- Alergia a lidocaína
- Fracturas vertebrales/ lesiones medulares altas (C4 y superiores).
- Parálisis diafragmática ipsilateral al nervio frénicos evaluado, de cualquier etiología.
- Polirradiculoneuropatías inflamatorias y otras patologías neuromusculares de base.
- Portador de marcapasos.
- Obesidad mórbida (IMC>40)
- Imposibilidad de comprensión de las escalas analógica visual (EVA) y/o verbal.
- Resección de costillas, vértebras u otros componentes óseos de la caja torácica. (En este apartado no se incluye la realización de costotomía controlada previa al acceso a la cavidad pleural.)

CRITERIOS DE RETIRADA

- Reintervención quirúrgica y/o exploración cruenta a nivel torácico durante el tiempo de seguimiento.
- Analgesia epidural no funcionando intra o postoperatoriamente.
- Negativa del paciente a participar en el estudio aunque hubiera firmado el consentimiento informado.

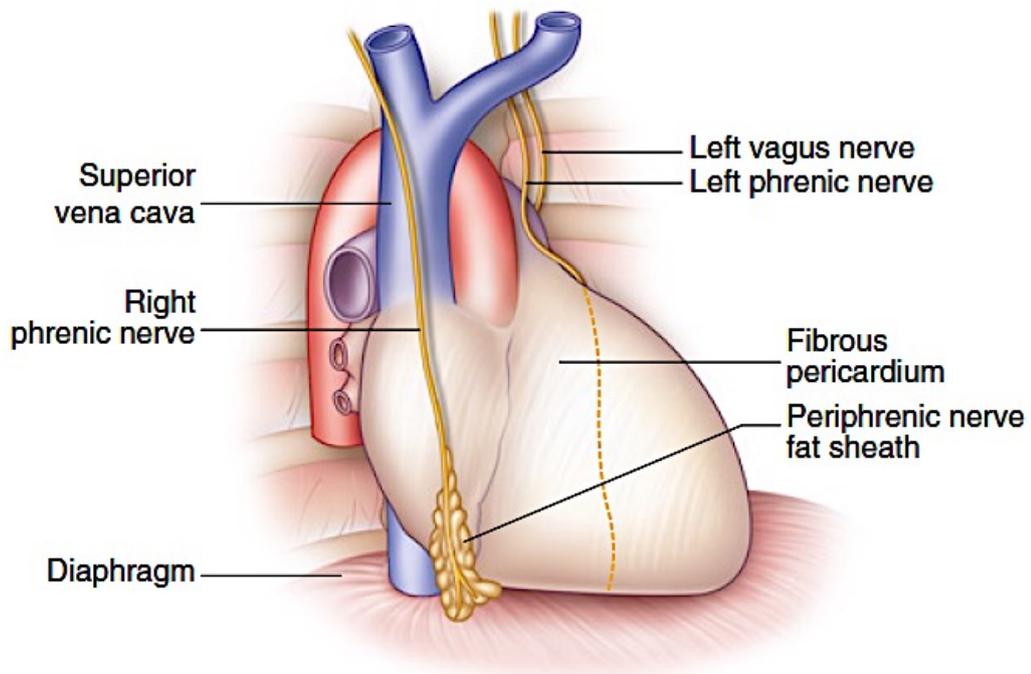
PERÍODO DE OBSERVACIÓN: Días hospitalización post-resección pulmonar .

5.1.3 TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS

DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

GRUPO A (INF): Infiltración del nervio frénico (INF) mediante la inyección de 10 ml de lidocaína al 2% a nivel de la grasa periférica supra-pericárdica, justo antes del cierre del tórax.

Figura 21. Grasa periférica para infiltración del nervio frénico. (Modificado de Ko, et al. 2009)¹³⁶



GRUPO B (BSC): Bloqueo del nervio supraescapular (BSC) con 15 ml de lidocaína al 2% al finalizar la cirugía antes de proceder al despertar del enfermo.

5.1.4 ALEATORIZACIÓN

El proceso de aleatorización se realizó de forma centralizada mediante la creación de una lista de números aleatorios con el sistema EDGAR (*Electronic Data Gathering, Analysis, and Retrieval System*).

5.1.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

TIEMPO PRE E INTRAOPERATORIO

- Edad, sexo, talla, peso,
 - Escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA)
 - Evaluación del dolor de hombro del lado de la cirugía previo a la misma (Escala Visual Analógica y Escala Verbal)
 - Tipo de intervención quirúrgica realizada
 - Duración del acto quirúrgico (minutos)
 - Resección del bronquio principal (Sí/No)
 - Resección muscular y/o costal (Sí/No)
 - Presencia y nº de drenajes torácicos
-
- Todas las intervenciones se realizaron siguiendo los principios básicos de técnica quirúrgica (general y torácica) descritos en los principales tratados quirúrgicos de la especialidad.^{147,148} Según la práctica habitual de actuación del servicio de Cirugía Torácica del HUGTiP se usó de forma general ligaduras y sección de las estructuras vasculares (excepcionalmente grapadoras o instrumental de sellado tipo Ligasure® o similares), el uso de sellantes o colas sintéticos o biológicos depende

del criterio del cirujano pero, como norma general, se tiende a limitar su uso a situaciones en las que se haya demostrado una clara superioridad coste/beneficio respecto técnicas clásicas de hemo-aerostasia.

- Se realizó la técnica anestésica de forma habitual (durante la intervención se utilizó como técnica analgésica básica el remifentanilo en perfusión continua.)
- Se colocó un catéter epidural torácico (nivel T6-T7) antes de la intervención, se comprobó su efectividad mediante la técnica del cambio de temperatura o del pinprick y se inició la analgesia postoperatoria a través del mismo, en el momento de cerrar la toracotomía, con la administración por vía epidural de bupivacaína + fentanilo a dosis variable según el tamaño, peso y estado hemodinámico del paciente mediante sistema de infusión continua tipo PCA (*Patient Controlled Analgesia*).

TIEMPO POSTOPERATORIO INMEDIATO (UNIDAD DE REANIMACIÓN)

- Los pacientes se trasladaron a la Unidad de Reanimación con el dispositivo de PCA en funcionamiento.
- Se comprobó, nuevamente, la eficacia de la analgesia epidural mediante la técnica del cambio de temperatura o del pinprick. Si los pacientes presentaban dolor a nivel de la incisión quirúrgica se les administró 5 ml de bupivacaína 0'25% por el catéter epidural y se comprobó de nuevo el bloqueo metamérico con las técnicas habituales.

En aquellos enfermos que presentaban dolor a nivel de la herida quirúrgica y que no mejoraban a pesar de la administración de bolos de anestésico local por el catéter epidural se asumió que la técnica epidural no era efectiva y fueron retirados del estudio.

- Se registró la hora y el número de bolus epidurales requeridos por el paciente.
- Durante su estancia en Unidad de Reanimación, la enfermera responsable del paciente (que no conocía el grupo al cual pertenece el enfermo) valoró y registró el grado de dolor en el hombro ipsilateral a la cirugía y a nivel de toracotomía que presente el enfermo a los 30 minutos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 y 24 horas de la cirugía mediante la Escala Visual Analógica (EVA) y la Escala Verbal.
- A aquellos pacientes que presentaban dolor con EVA ≥ 4 se les administró un rescate analgésico consistente en 2 gr de metamizol ev. Se anotó el n° y la hora de los rescates analgésicos precisados por los pacientes.
- En caso de que se hubiera administrado cualquier otro tipo de analgésico al paciente se recogió su nombre, dosis administrada y hora de administración.

TIEMPO POSTOPERATORIO EN PLANTA DE CIRUGÍA TORÁCICA

- Se registró el dolor a nivel del hombro ipsilateral y a nivel de toracotomía a las 48 y a las 72 horas post-intervención quirúrgica mediante la Escala Verbal y la EVA; igualmente se registró el grado de dolor mediante estas mismas escalas en el momento del alta hospitalaria.
- Se registró cualquier incidencia durante la estancia en planta siguiendo *The Ottawa Thoracic Morbidity & Mortality System Classifying Thoracic Surgical Complications*.¹⁴⁹ (<https://www.ottawatmm.org>)
- El motivo, tipo y dosis de administración de cualquier fármaco analgésico no incluido en el Protocolo de Dolor Intenso de Cirugía Torácica del HUGTiP. (Anexo 1)

Todos los datos referentes al estudio fueron recogidos en una hoja de Recogida de Datos creada a tal efecto (Anexo 2) que ha sido custodiada y almacenada por parte del servicio de Cirugía Torácica siguiendo las guías de buena práctica clínica de la Unión Europea (UE).

5.1.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Según los datos del trabajo de la Dra. Martínez¹ realizado en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona) y la bibliografía publicada previamente sobre el tema calculamos el tamaño muestral necesario según:

- **n** = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- **alfa**= riesgo de cometer error tipo I = $p=0,005$
- **Nivel de confianza del estudio**= $(1-\text{alfa})=0'95$
- **Z α** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado ($0'05$) →Diseño bilateral (2 colas)→ $Z\alpha= 1'96$
- **Beta**= riesgo de cometer error tipo II→ se fija en $= 0'2$
- **Poder o potencia del test** $(1-\text{beta}) = 0'8$
- **Z β** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado→ si bilateral= $0'842$
- **p1** = Valor de la proporción en el grupo de referencia →Sería infiltración supraescapular y según los resultados de E. Martínez el dolor aparece sobre el 70% de los casos.
- **p2** = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento→ Infiltración con lidocaína de la grasa periférica. Se estima una incidencia del 30% en este subgrupo de pacientes según el trabajo previo de Scawn et al.⁸²
- **p** = media de las dos proporciones p1 y p2

¹ **Estudi observacional del dolor d'espalla ipsilateral post-toracotomia**
Esther Martínez Mateu Servei d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Badalona. (trabajo no publicado)

Aplicando estos datos se obtuvo una n de 23,29 personas por cada brazo del estudio pero tras ajustarse a la previsión de pérdidas (E. Martínez =20% pero contabilizando la media de los otros estudios sobre el tema vimos que se sitúa sobre un 15%)→ aplicamos el 15% de pérdidas y se obtuvo una n de 28 pacientes por grupo.

Debido a la consistencia de los datos existentes en la literatura sobre el tema y los datos obtenidos en el estudio descriptivo realizado en este mismo centro¹ sobre la incidencia del dolor del hombro ipsilateral postoracotomía consideramos que no era necesario crear un grupo control. Igualmente creemos que ante la evidencia parcial de que existen tratamientos eficaces para controlar el dolor del hombro ipsilateral postoracotomía no sería éticamente justificable no aplicarlos a parte de los participantes en el estudio.

CÁLCULO ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo.

Las variables referidas a los datos demográficos, tipo de intervención quirúrgica, duración de la cirugía, resección del bronquio principal, resección muscular y/o costal y presencia y nº de drenajes torácicos se presentan con las frecuencias absolutas y relativas para las variables cuantitativas y con la media y desviación típica para las variables cualitativas. En caso de no seguir una distribución normal o presentar marcada asimetría las variables cuantitativas se describirán con la mediana y el rango intercuartil.

Análisis comparativo.

El análisis comparativo de los grupos de intervención se ha realizado usando el método de la T de Student o el de la U de Man-Whitney en el caso de no cumplirse las condiciones de aplicación del primero. En el caso de realizar comparaciones entre más de 2 grupos de una variable cuantitativa se ha realizado un análisis de la varianza (ANOVA). La comparación de variables cualitativas se ha realizado usando el test de la chi cuadrado. La significación estadística considerada ha sido del 5% ($p < 0.05$)

Todos los datos fueron recogidos en una hoja de cálculo del paquete informático SPSS versión 15.0 confeccionada expresamente para este primera estudio y el análisis estadístico se ha realizado usando el mismo paquete informático.

CONTROL DE SEGOS

La aleatorización de los pacientes incluidos permite el control del sesgo de selección.

Igualmente el hecho de que el ensayo sea doble ciego nos permite controlar el posible sesgo observacional. Del mismo modo todos los procesos han sido estandarizados y documentados sistemáticamente a fin de minimizar el sesgo de información.

5.1.7. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

El estudio se llevó a cabo siguiendo la normativa de Buenas Prácticas Clínicas de la UE.

5.1.8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki, Fortaleza, Octubre 2013¹⁵⁰

Antes de la puesta en marcha del estudio, el proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUGTiP (CEIC), consiguiendo las autorizaciones pertinentes de los responsables del centro.

El siguiente estudio consiguió del CEIC.

- Certificado de aprobación CEIC H. Germans Trias i Pujol. (Anexo 3)
- Número de certificado P1–14–046.

5.2 METODOLOGÍA ESTUDIO 2.

5.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico piloto, unicéntrico, nacional, de fase II-IV, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo.

Nombre del EC: ENSAYO CLINICO PILOTO PARA LA EVALUACIÓN DE LA AFECTACION FUNCIONAL DEL NERVIO FRÉNICO SECUNDARIA A LA INFILTRACION DE LA GRASA PERIFRÉNICA CON LIDOCAINA vs SUERO FISIOLÓGICO, código de protocolo del promotor **NF001**.

Aprobado por el CEIC del HUGTiP (Anexo 4) y por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) el día 2/6/2015 con localizador 479Z3LR134. (Anexo 5) con Identificador nº 2014-005062-30 del Registro Español de Ensayos clínicos (REec).

5.2.2. SELECCIÓN Y RETIRADA DE LOS SUJETOS

POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN

El reclutamiento se realizó de forma prospectiva entre los pacientes que sometidos a cirugía de resección pulmonar mayor reglada en un único centro (H.U. Germans Trias i Pujol, Badalona) entre enero de 2016 y julio de 2017.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 18 a 85 años sometidos a cirugía de resección pulmonar mediante incisión póstero-lateral.
- El paciente deberá haber firmado un consentimiento informado (CI) específico para el presente estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Imposibilidad o contraindicación de realizar la punción epidural.
- Enfermedades neuromusculares, dolor de hombro previo o uso crónico de analgésicos.
- Alergia a lidocaína
- Fracturas vertebrales/ lesiones medulares altas (C4 y superiores).
- Parálisis diafragmática ipsilateral al nervio frénicos evaluado, de cualquier etiología.
- Polirradiculoneuropatías inflamatorias y otras patologías neuromusculares de base.
- Portador de marcapasos.
- Obesidad mórbida (IMC>40)
- Imposibilidad de comprensión de las escalas analógica visual (EVA) y/o verbal.
- Resección de costillas, vértebras u otros componentes óseos de la caja torácica. (En este apartado no se incluye la realización de costotomía controlada previa al acceso a la cavidad pleural).
- Embarazo o lactancia
- Negativa del paciente a participar en el estudio

CRITERIOS DE RETIRADA

- Reintervención quirúrgica y/o exploración cruenta a nivel torácico durante el tiempo de seguimiento.
- Analgesia epidural no funcionando intra o postoperatoriamente.
- Negativa del paciente a participar en el estudio aunque hubiera firmado el consentimiento informado.

PERÍODO DE OBSERVACIÓN: 4 días

5.2.3 TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS

DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

GRUPO A: Lidocaína Braun 2% 10 mL. CN: 6455807

GRUPO B: Placebo. Suero Fisiológico Braun 0.9% 10 mL. CN: 6418604

FÁRMACOS DE ESTUDIO:

LIDOCAÍNA 2% 10 ml	PLACEBO DE LIDOCAÍNA
✓ Principio activo: Lidocaína	✓ Principio activo: Cloruro sódico
✓ Nombre Químico: 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide	0.9%
✓ Vía de administración: Local	✓ Nombre Químico: NaCl
✓ Forma farmacéutica: Inyectable	✓ Vía de administración: Local
✓ Aspecto: Líquido transparente	✓ Forma farmacéutica: Inyectable
	✓ Aspecto: Líquido transparente

La dispensación de la medicación del estudio (lidocaína Braun 2% o placebo) se realizó por parte del Servicio de farmacia (SF) del Hospital Germans Trias i Pujol en su envase original dentro de un sobre opaco identificado con la etiqueta correspondiente.

ETIQUETA

Código Protocolo: NF001

Contenido: 10 ml de Lidocaína 2% / placebo

Núm de kit:

Núm de paciente:

Inv Principal y Promotor: Carlos Martínez Barenys

Muestra de investigación clínica elaborada en el SF del Hospital Germans Trias i Pujol

Administración Local

Caducidad:

Núm de lote:

La medicación fue entregada al personal de quirófano donde se intervino el paciente incluido en el estudio sin mediación de ninguno de los Investigadores del estudio.

Durante la cirugía, la enfermera instrumentista del quirófano fue la encargada de preparar una jeringa de 10 cc cargada con la medicación del estudio de forma ciega para el equipo quirúrgico y anestésico. El cirujano torácico fue el encargado de administrar la medicación del estudio en la grasa periférica sin saber qué contenía la jeringa previamente cargada (placebo o lidocaína).

5.2.4 ALEATORIZACIÓN

El proceso de aleatorización se realizó de forma centralizada en el SF mediante la creación de una lista de números aleatorios con el sistema EDGAR (*Electronic Data Gathering, Analysis, and Retrieval System*).

Los sujetos candidatos a estudio se incluyeron en el ensayo en la visita pre quirúrgica, una vez firmado el CI, siéndoles asignado un número de identificación. Posteriormente, el SF procedió a aleatorizar el paciente según la lista elaborada previamente, asignándole un número de kit aleatorio correspondiente a una de las ramas del estudio. El día de la intervención quirúrgica, el SF era el responsable de suministrar la medicación del estudio asignada al paciente.

Si durante el periodo entre la visita pre quirúrgica y la intervención hubiera surgido alguna incidencia que retrasara la intervención, el paciente conservaría el mismo número de identificación y, en consecuencia, la misma rama de tratamiento.

5.2.5. CIEGO Y APERTURA DEL CIEGO

No se realizó enmascaramiento de la medicación del estudio ya que era la enfermera de quirófano la encargada de cargar la jeringa con la medicación del estudio sin que el equipo quirúrgico/anestésico supiera su contenido.

En caso de emergencia que hubiera requerido la apertura del ciego, el investigador se debía ponerse en contacto con el Servicio de Farmacia quien informaría de la composición del tratamiento recibido. Se requería una justificación por escrito, de los motivos que hubieran llevado a la apertura del ciego.

5.2.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables recogidas en el estudio tienen como objetivo la descripción general de la población estudiada, la descripción de los resultados de las pruebas realizadas pre y post procedimiento (infiltración de la grasa periférica con la solución suministrada por el SF), la determinación de cualquier evento/ acontecimiento adverso post-intervención relacionado con el procedimiento y finalmente, se ha recogido la morbi-mortalidad post-quirúrgica durante el período de estudio (4 primeros días post intervención).

VARIABLE PRINCIPAL

Variable de seguridad: cambio en la mediana de la medición de la latencia (ms) y la amplitud (mV) del CMAP (*Compound muscle action potential*) registrado basal y después de la cirugía (aproximadamente a las 4-6 horas de la infiltración) en ambos grupos de tratamiento. La medición basal se realizará en el acto operatorio, antes de la infiltración de la grasa periférica con el tratamiento de estudio.

VARIABLES SECUNDARIAS

Variable de eficacia:

- Porcentaje de pacientes sin dolor de hombro del lado de la cirugía a las 4 horas tras la cirugía (EVA<3) en ambos grupos de tratamiento.

Variables de seguridad:

- Evolución de las medianas de las mediciones de latencia y amplitud del CMAP hasta las 4-6 horas tras la infiltración (1, 5, 10 minutos tras la infiltración y al finalizar la cirugía).
- Cambios de los valores espirométricos medidos con la Capacidad vital forzada (FVC), el Volumen espiratorio forzado (FEV1) y el Índice de Tiffeneau (IT) pre y post-operatorios (4 horas) en ambos grupos.

- Porcentaje de pacientes con presencia de elevación del hemidiafragma del lado de la cirugía en ambos grupos valorada por radiografía.
- Porcentaje de pacientes con neumonía, atelectasia y/o necesidad de ventilación mecánica (invasiva no invasiva) durante el postoperatorio inmediato (primeras 72 horas postquirúrgicas).

5.2.7 EVENTOS / ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

DEFINICIÓN:

Evento adverso (EA): cualquier suceso médico desfavorable que pueda presentar un sujeto de investigación clínica, a quien se le ha administrado un tratamiento y que no debe tener necesariamente una relación causal con este tratamiento.

Evento adverso grave (EAG): cualquier EA que, independiente de la dosis:

- Produzca la muerte
- Ponga en peligro la vida
- Requiera un ingreso hospitalario o lo alargue
- Produzca una discapacidad / incapacidad persistente o importante, así como una anomalía o defecto congénito.

- Es un suceso no incluido en los párrafos anteriores, pero que, a criterio del investigador, puede poner en peligro al sujeto o puede requerir intervención para prevenir cualquiera de los anteriores resultados mencionados.

Acontecimiento adverso inesperado: es aquel EA relacionado con el tratamiento en estudio, la naturaleza o intensidad del que no coinciden con la información disponible del producto (Ficha técnica para productos comercializados o Manual del investigador para productos no comercializados).

Reacción adversa grave e inesperada (RAGI): es aquel EAG relacionado con el tratamiento en estudio, la naturaleza o intensidad del que no coinciden con la información disponible del producto (Ficha técnica para productos comercializados o Manual del investigador para productos no comercializados).

DESCRIPCIÓN DE LOS CRITERIOS DE IMPUTABILIDAD

La relación de causalidad se estableció según el algoritmo del **Sistema Español de Farmacovigilancia**, donde se definen las siguientes categorías:

Definitiva:

- Existe una secuencia temporal plausible en relación con la administración del tratamiento o con los niveles plasmáticos o tisulares del mismo.
- La manifestación observada coincide con el esquema de eventos adversos conocidos del tratamiento implicado.
- No puede ser explicado por la enfermedad concurrente o por otros tratamientos o sustancias químicas.
- La respuesta a la retirada debe ser clínicamente plausible. O sea, mejora al interrumpir la administración del tratamiento.
- El proceso de re exposición debe ser positivo.

Probable:

- Existe una secuencia temporal razonable a la exposición del tratamiento.
- La manifestación observada coincide con el esquema de eventos adversos conocidos del tratamiento implicado.
- Es poco probable que pueda atribuirse a la enfermedad intercurrente o a otros tratamientos o sustancias químicas.
- Después de ser retirado el tratamiento sigue una secuencia clínica razonable.

MATERIAL y MÉTODOS

- Mejora al interrumpir la administración del tratamiento.
- No se requiere re exposición para completar esta definición

Posible:

- Existe una secuencia temporal razonable a la exposición del tratamiento.
- Coincide con el esquema de acontecimientos adversos conocidos.
- Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros tratamientos o sustancias químicas administradas concomitantemente .
- La información sobre la retirada puede no existir o ser confusa.

Improbable:

- Un acontecimiento clínico, incluyendo anomalías en las pruebas de laboratorio, con una relación temporal con respecto a la administración del tratamiento que hace improbable la relación de causalidad y en el que otros tratamientos, sustancias químicas o enfermedades intercurrentes proporcionan explicaciones plausibles.

No relacionado: No cumple ninguno de los criterios mencionados.

PROTOCOLO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos en esta investigación se ha realizado de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004 y teniendo en cuenta la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano (ver <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>)

REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Los posibles acontecimientos adversos (efectos indeseables) y efectos farmacológicos se han registrado por parte de los investigadores cuando se han manifestado de forma espontánea por los sujetos o hayan sido evidentes al investigador. La información obtenida se anotó en el apartado correspondiente de la hoja de registro de datos de cada sesión, que incluía el tipo de efecto indeseable, su severidad, duración, tiempo de aparición, resultado final y el tipo de medidas correctoras si se emplearon.

En caso de observarse efectos indeseables (clínicos o analíticos), los enfermos permanecieron bajo control médico durante su evolución. Si los efectos indeseables observados fueron clínicamente significativos, se excluyó el paciente afectado del ensayo y se valoró la posible suspensión del estudio.

5.2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

DESCRIPCIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Dado que tras la revisión exhaustiva de la literatura publicada no se disponía de datos suficientes para predecir la incidencia de disfunción frénica por la infiltración de la grasa periférica se decidió realizar un estudio piloto inicial que incluyera los primeros 10 pacientes para cuantificar dicha disfunción con parámetros electrofisiológicos.

Posteriormente, se calculó el tamaño muestral necesario para demostrar una hipótesis de no inferioridad de la disfunción del nervio frénico tras tratamiento con lidocaína vs placebo.

CÁLCULO ESTADÍSTICO

Todos los datos han sido analizados con el paquete estadístico **R** versión 3.4.3 (*R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing*) y el programa IBM SPSS Statics versión 20.0

Análisis descriptivo

Las variables referidas a los datos demográficos, tipo de intervención quirúrgica, duración de la cirugía, resección del bronquio principal, resección muscular y/o costal (al realizar la toracotomía póstero-lateral) y presencia y nº de drenajes torácicos se presentan con las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y con la media y desviación típica para las variables cuantitativas. En caso de no seguir una distribución normal o presentar marcada asimetría las variables cuantitativas se describen con la mediana y el rango intercuartil o mediana y mínimo y máximo.

Análisis comparativo

El análisis comparativo de los grupos de intervención se ha realizado usando el método de la T de Student o el de la U de Man-Whitney en el caso de no cumplirse las condiciones de aplicación del primero. La comparación de variables cualitativas se realizará usando el test de la chi cuadrado.

El análisis multivariante se ha realizado mediante técnicas de regresión lineal.

Es importante destacar que, para el análisis de algunas variables referentes a la electroneurografía frénica como la latencia y la amplitud se ha usado la transformación logarítmica de las mismas; con esta técnica se consigue una centralización de los valores y homogeneización de los mismos minimizando el efecto confusor de valores extremos que pudieran hallarse.

La significación estadística considerada es del 5% ($p < 0,05$).

CONTROL DE SESGOS

La aleatorización de los pacientes incluidos permite el control del sesgo de selección. Igualmente el hecho de que el ensayo sea doble ciego nos permite controlar el posible sesgo observacional. Del mismo modo todos los procesos han sido estandarizados y documentados sistemáticamente a fin de minimizar el sesgo de información.

ACCESO DIRECTO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE

El promotor ha permitido el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las Autoridades Sanitarias.

5.2.9 PROCEDIMIENTOS DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES

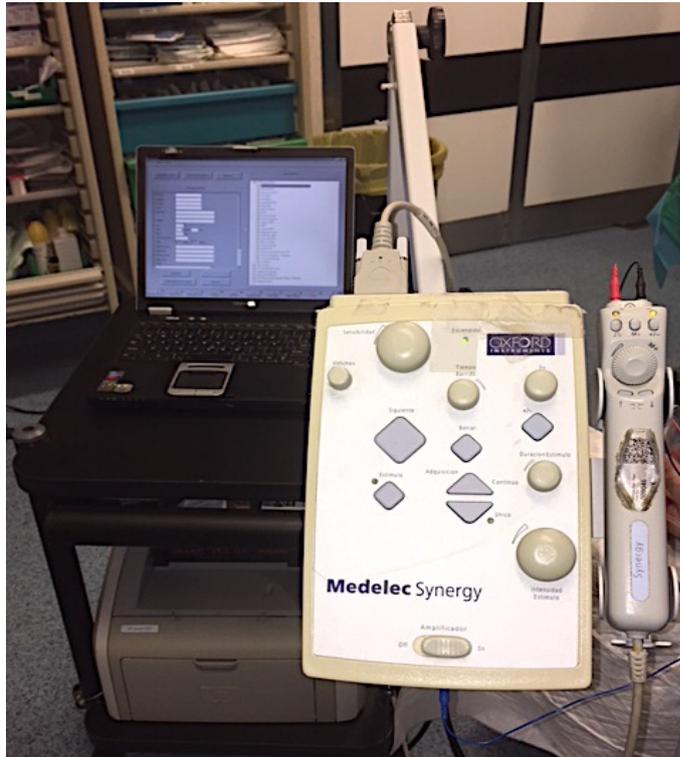
- Latencia (ms) y la amplitud (mV) del CMAP (*Compound muscle action potential*): pre resección pulmonar, 1, 5, 10 minutos tras la infiltración, al finalizar la cirugía y a las 4-6 horas pos cirugía.
- Dolor (EVA y escala verbal) hombro: pre cirugía, 30 min post cirugía, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas tras cirugía.
- Radiografía de tórax: a las 6-8 horas pos cirugía.
- Espirometría: pre cirugía y a las 4-6 horas pos intervención.
- Analgésicos concomitantes: durante el estudio.
- Acontecimientos adversos: durante el estudio.

5.2.9.1. ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DEL NERVIIO FRÉNICO

Los pacientes incluidos fueron evaluados con un sistema *Medelec Synergy 2 channels electromyography system (Viasys Healthcare)* (Fig. 22). La metodología de trabajo consistió en un estudio pre-operatorio, un estudio intra-operatorio y, finalmente, un estudio post-operatorio.

Todos los estudios serán realizados por dos exploradores expertos pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Departamento de neurociencias del H. U. Germans Trias i Pujol .

Figura 22. Medelec Synergy 2 channels electromyography system.



ESTUDIO DE CONDUCCIÓN NERVIOSA PREOPERATORIO:

El objetivo de esta determinación es determinar el lugar de estimulación idóneo para obtener la respuesta de mayor amplitud con el mínimo dintel de estimulación posible. Antes de colocar al paciente en la mesa quirúrgica, se realizó una neurografía del nervio frénico del hemitórax a intervenir según la metodología descrita por Chen et. al.¹⁵¹ y la modificación posterior de Resman y Podnar.¹⁵² El nervio frénico se estimuló a nivel del borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (ECM) entre los fascículos clavicular y esternal, a nivel de la fosa supraclavicular justo por encima de la clavícula con el cátodo en posición caudal y ligeramente inclinado de forma medio-lateral. Se usó una estimulación de voltaje constante con un pulso de onda rectangular de

duración inicial de 0,1 ms a través de un electrodo de superficie adhesivo (*Kendall Kittycat foam 4203, Tyco Healthcare*). El CMAP diafragmático se registró mediante electrodos de superficie adhesivos (*Kendall Kittycat foam 4203, Tyco Healthcare*).

El electrodo de registro (G1) se colocó 5 cm superior al extremo inferior del apéndice xifoideo esternal, y el electrodo de referencia (G2) a 16 cm lateral del G1 siguiendo el borde costal. Finalmente, el electrodo “tierra” se colocó a nivel pectoral entre los puntos de estimulación y recogida del estímulo. (Fig 23)

Figura 23. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio.



Fuente: elaboración propia.

Los filtros se fijaron entre 2Hz y 1 KHz incrementándose progresivamente la intensidad de la estimulación hasta obtenerse 2 CMAPs diafragmáticos supra máximos, igualmente se movieron sistemáticamente los electrodos de estimulación ligeramente en dirección medial y lateral hasta obtener la mayor amplitud posible del CMAP registrado. Una vez identificado el sitio óptimo de estimulación, el electrodo G2 se retiró y los electrodos de estimulación y el electrodo G1 se fijaron con cinta adhesiva transparente para evitar que se desplazaran durante la colocación del paciente en decúbito lateral sobre el hemitórax contrario a intervenir en la mesa quirúrgica.

En caso de registrar un CMAP diafragmático patológico en el estudio prequirúrgico el paciente era excluido del estudio.

ESTUDIO DE CONDUCCIÓN NERVIOSA INTRAOPERATORIO

Intra-operatoriamente, la neurografía del nervio frénico (unilateral) se realizó mediante estimulación eléctrica de superficie mediante el mismo electrodo activo (G1) usado en la evaluación preoperatoria.

Una vez que el paciente estaba correctamente posicionado en la mesa quirúrgica, los electrodos de estimulación y el electrodo activo (G1) se conectaban al sistema de EMG (Fig. 24-26).

Figura 24. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio. Electrodo de estimulación. (borde posterior músculo ECM)



Fuente: elaboración propia.

Figura 25. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio. Electrodo de estimulación. (Disposición final en decúbito lateral)



Fuente: elaboración propia.

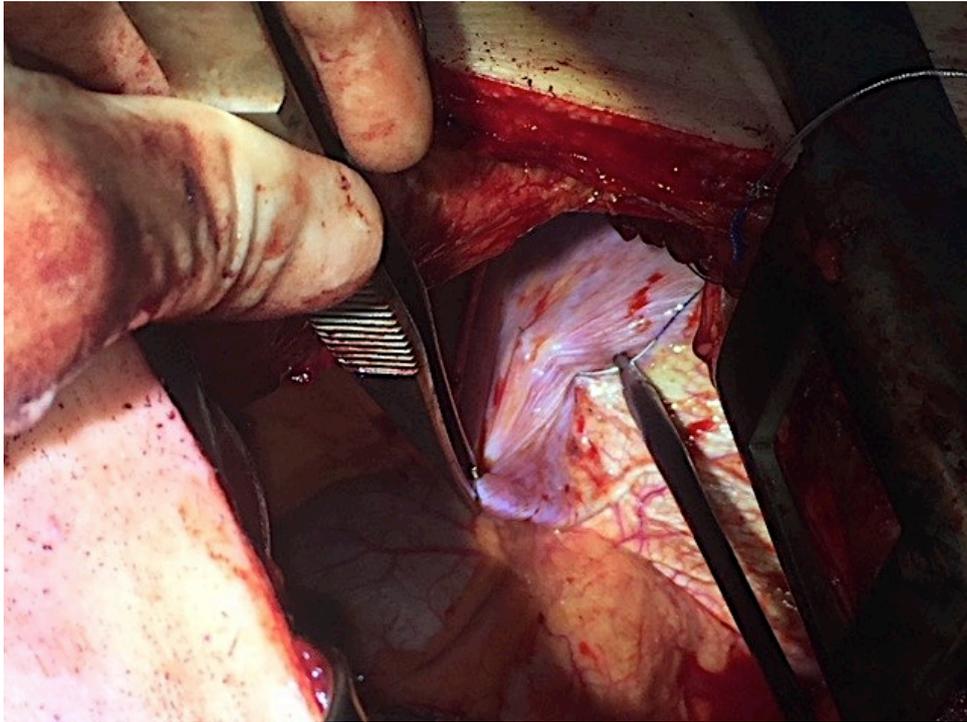
Figura 26. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio. Electrodo activo (G1)



Fuente: elaboración propia.

Una vez completada la toracotomía y ,previamente a la manipulación quirúrgica del mediastino, el cirujano colocaba un electrodo tipo “hook wire” (Streamline TM 6500, Medtronic. Inc.) en el punto motor diafragmático bajo visión directa (Electrodo G2) que actuaba como cátodo (Fig. 27). El cirujano también colocaba un electrodo “tierra” (Ambu Neuroline subdermal) entre los electrodos activos y el electrodo de referencia (línea axilar posterior a nivel del borde anterior de la toracotomía) (Fig. 28).

Figura 27. Colocación electrodo G2 (Hook wire) en punto motor diafragmático



Fuente: elaboración propia.

Figura 28. Posición del electrodo “tierra” (Ambu Neuroline subdermal)



Fuente: elaboración propia.

Dado que el registro se efectuaba con el paciente anestesiado e intubado, previamente a realizar el estudio electroneurográfico, se descartaba la presencia de relajación muscular secundaria al proceso anestésico para la intubación previa mediante la técnica del tren de cuatro estímulos (*train of four (TOF) method*) considerándose el nivel mínimo para realizar el estudio la relación 4:1 de 0.8 en las repuestas obtenidas.

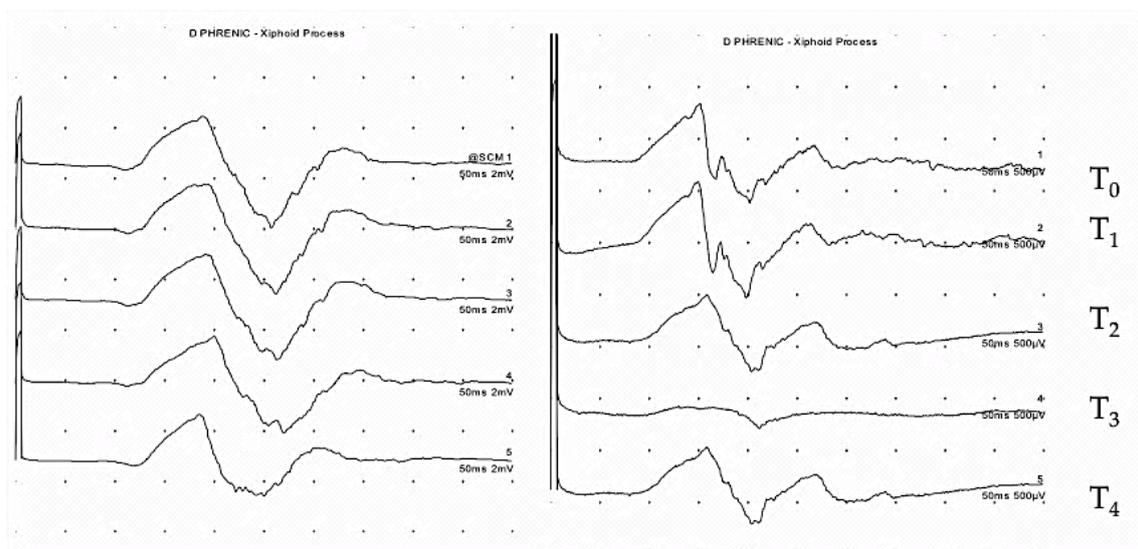
Inicialmente se aplicaban pulsos rectangulares de 0,1 ms de duración a una intensidad de 100V. para conseguir una estimulación supra máxima con la obtención de un CMAP de amplitud reproducible; posteriormente se incrementaba de manera progresiva la duración del estímulo a 0.2, 0.5 y 1 ms y la intensidad a intervalos de 50 V. hasta llegar a un máximo de 300 V. En todo momento, se evitó la activación concomitante del plexo braquial, que se evidenciaba al apreciar una contracción braquial significativa inmediatamente después de la estimulación. La contracción del músculo trapecio ipsilateral, contrariamente, no invalidaba el registro, ya que se debe a la contratación directa muscular por propagación del estímulo.¹⁵¹

Finalmente, la adquisición y análisis del registro se realizaron de forma estándar con los filtros de baja y alta frecuencia a 2 y 10 Hz respectivamente. La impedancia del sistema se testó previamente al estudio electroneurográfico requiriéndose un valor de menos de 10 kOhms para G1 y el electrodo “tierra” y menor de 4 kOhms para el electrodo G2.

Durante el período intraoperatorio se realizaron las siguientes mediciones electroneurográficas (Fig. 29):

- 1) Basal (pre-infiltración de grasa periférica con sustancia a estudio) → t_0
- 2) 1 minuto post-infiltración → t_1
- 3) 5 minutos post-infiltración → t_2
- 4) 10 minutos post-infiltración → t_3
- 5) Al finalizar la cirugía (previo a la extubación del paciente) → t_4

Figura 29. Registro EMG en dos pacientes tipo.



Fuente: elaboración propia.

Los parámetros evaluados en cada determinación serán la latencia (ms) y amplitud (mV) del CMAP registrado. Se considerarán como criterios de alarma una disminución igual o superior al 50% de la amplitud y/o un incremento igual o superior al 10% de la latencia, respecto al registro basal.

ESTUDIO DE CONDUCCIÓN NERVIOSA POST-OPERATORIO

Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico el paciente es trasladado a la unidad de reanimación post-quirúrgica (REA) donde permanecerá las primeras 24-48h post-intervención. En el período entre las 4 y las 6 primeras horas posquirúrgicas se procedió a realizar la última determinación electroneurográfica (t_5) estando el paciente despierto y en decúbito supino en la cama. La metodología de ésta última determinación no varió respecto a la realizada intra-operatoriamente. Una vez realizada esta determinación se procedió a la retirada de todos los electrodos (cervicales y el intradiafragmático).

5.2.9.2. TÉCNICA ANESTÉSICA

La técnica realizada fue combinada (analgesia epidural mediante catéter epidural torácico a nivel T6-T7 + agentes inhalatorios). La Inducción anestésica se realizó de forma endovenosa mediante el uso de midazolam 1 mg ev, propofol 2-3 mg/kg, fentanilo 2-3 mcg/kg y rocuronio entre 0,6-1 mg/kg.

El mantenimiento anestésico intraoperatorio se realizó mediante anestésicos inhalatorios; habitualmente con desflurano a 1 CAM (concentración alveolar mínima) pero siempre ajustado al monitor BIS (Índice Biespectral) y la analgesia se controló mediante bolus de lidocaína a través del catéter peridural.

Respecto a la relajación muscular se procedía a la administración de rocuronio, en la fase de inducción anestésica, previamente a la intubación del paciente y se suspendía su administración hasta haberse completado las determinaciones electroneurográficas t_0 , t_1 , t_2 y t_3 con un *TOF* mínimo para realizar el estudio de relación 4:1 de 0,8 en las respuestas obtenidas.

Una vez realizadas las determinaciones t_0 - t_3 se procedía, en caso necesario, a relajar al paciente para permitir la técnica quirúrgica mediante bolus de 0'25 mg/kg de rocuronio monitorizando de forma continua los valores *TOF*. Al finalizar la cirugía y previo a la extubación del paciente se procedía a la determinación t_4 tras haberse confirmado un valor de *TOF* $\geq 0,8$.

5.2.9.3. EVALUACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA.

Siguiendo la guía de la *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS) en colaboración con la *European Respiratory Society* (ERS)¹⁵³ y, dentro de la práctica clínica habitual de nuestro servicio, se realizó una espirometría forzada (Espirómetro DatoSpir 92, SIBEL, Barcelona, España), determinaciones de los volúmenes pulmonares estáticos (pletismografía corporal, Masterlab, JAEGER, Würzburg, Alemania) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono: DLCO ("*single breath method*", Masterlab, JAEGER, Würzburg, Alemania) a todos los pacientes incluidos en el estudio previamente a la intervención quirúrgica.

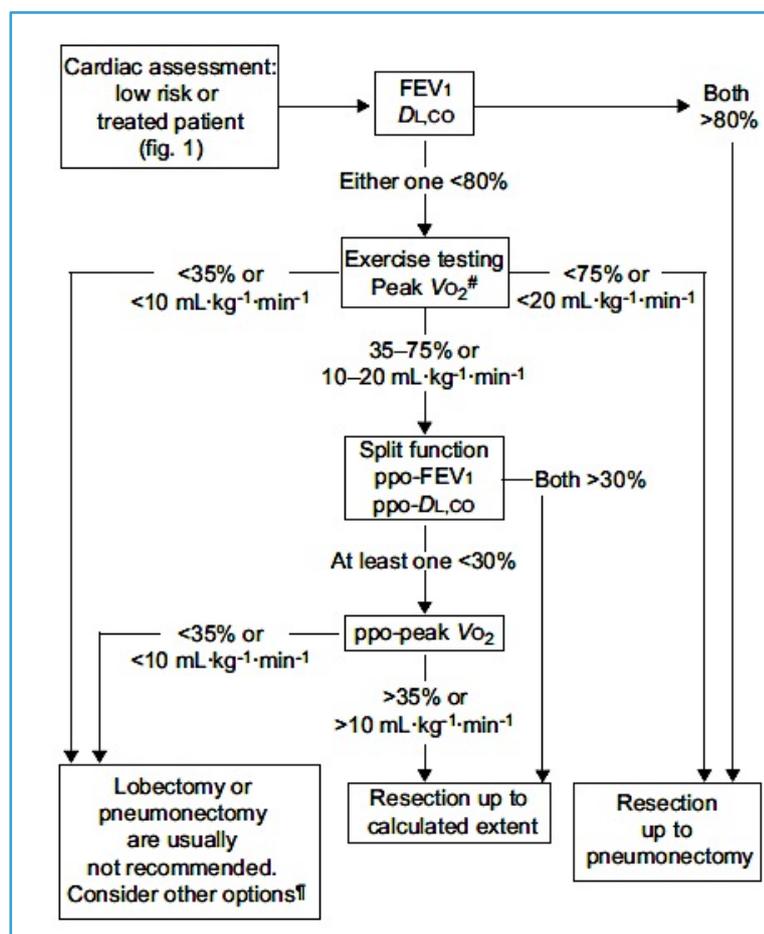
Con los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), y DLCO obtenidos se calculó el valor predicho postquirúrgico (FEV1_{ppo} /DLCO_{ppo}) siguiendo la fórmula de Juhl y Frost¹⁵⁴:

$$FEV_{1-ppo} = FEV_{1-pre} \times \frac{19 - n}{19}$$

Donde n = número de segmentos a reseca, y 19 es el número total de segmentos en ambos pulmones. Esta metodología exige que el parénquima pulmonar a reseca no presente atelectasia u otro defecto de perfusión ya que asume una perfusión homogénea de ambos pulmones. En caso de que el parénquima pulmonar afecto presente atelectasia el valor de n debe incluir sólo aquellos segmentos no atelectasiados ni con obstrucción bronquial completa objetivada mediante fibrobroncoscopia preoperatoria.

La valoración de la operabilidad y la determinación de la cantidad máxima de parénquima pulmonar resecable en cada paciente se determinó siguiendo el siguiente algoritmo:

Figura 30. Algoritmo de valoración de la operabilidad para resección pulmonar según la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) en colaboración con la European Respiratory Society (ERS)¹⁵³



Tal como se evidencia en el algoritmo de la figura 30, en caso de presentar valores predichos de FEV1 y/o DLCO postquirúrgicos menores del 30% predicho para el peso, edad y sexo del paciente a intervenir se procedió a la realización de una ergometría respiratoria reglada para obtener el consumo de

oxígeno máximo alcanzado por el paciente (*peak Vo₂*) y se integró este dato en el algoritmo de decisión final.

EVALUACIÓN ESPIROMÉTRICA POSTQUIRÚRGICA

Tal como se ha indicado previamente, se realizó un estudio espirométrico simple a todos los pacientes a las 4-6 horas post-intervención durante su estancia en la Unidad de Reanimación post-quirúrgica.

Se uso un espirómetro (Spirobank II ®. *Medical International Research*. Roma, Italia) con turbinas Flowmir ® pre calibradas con un margen de error del 5% del flujo aéreo y del 3% del volumen registrados. (Imagen A y B) La técnica realizada siguió los parámetros técnicos establecidos por la *European Respiratory Society* (ERS).¹⁵⁵ Se realizaron 3 determinaciones seguidas registrando los mejores resultados obtenidos. Para la realización de la espirometría el paciente se encontraba en posición de decúbito supino con el cabezal de la cama en ángulo > de 45° para minimizar el efecto de compresión abdominal sobre el tórax. Se usaron pinzas nasales para minimizar las fugas aéreas durante la técnica (Imagen C).



A



B



C

5.2.10 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

El ensayo se llevó a cabo siguiendo la normativa de Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea (UE).

5.2.11 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki, Fortaleza, Octubre 2013)¹⁵⁰ y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Germans Trias i Pujol.

No se contrató una póliza de seguro por tratarse de un ensayo clínico de bajo riesgo tal como se detalla a continuación; y pragmático, es decir, que forma parte de la práctica clínica habitual.

EVALUACIÓN DEL BENEFICIO-RIESGO PARA EL SUJETO INVESTIGADO

La infiltración de la grasa periférica con lidocaína es una técnica segura como hemos demostrado en nuestros trabajos previos sobre el tema y en la aplicación clínica sistemática de dicha técnica en nuestros pacientes desde el año 2011 sin que hayamos evidenciado alteraciones funcionales del hemidiafragma intervenido permanentes ni repercusión clínica significativa sobre los pacientes intervenidos.

La realización de todos los procedimientos que implica este estudio no supuso un riesgo para el paciente ya que todas ellas han sido previamente validadas y están aceptadas en la práctica clínica habitual en nuestro centro (H.U. Germans Trias i Pujol) y en España.

Los pacientes incluidos en el Grupo Control se vieron expuestos a una previsible mayor incidencia de dolor de hombro ipsilateral postquirúrgico según nuestra experiencia previa ya publicada.⁴¹ Este hecho no supuso una merma de la calidad asistencial prestada ya que la técnica de infiltración del nervio frénico con lidocaína que realizamos de forma habitual en nuestro centro no se ha incluido, de momento, en las Guías Clínicas ni en las Recomendaciones de las Sociedades científicas relacionadas con el proceso quirúrgico torácico (Sociedad Española de Cirugía Torácica (SEPAR) o Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). Igualmente, en caso de aparecer, se aplicaron todas las medidas analgésicas disponibles para su tratamiento.

El potencial beneficio de la investigación radica en que, en caso de detectar alteración funcional motora temporal del hemidiafragma intervenido el paciente, se someterá a una mayor vigilancia y se instaurarán medidas de prevención de los posibles efectos adversos de la misma (rehabilitación respiratoria precoz).

HOJA DE INFORMACIÓN Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El investigador informó a los participantes de los objetivos y la duración de este estudio, así como de los riesgos esperables que pudieran derivarse de la participación en el estudio. La información también se entregó por escrito al paciente. Los pacientes debían tener la capacidad legal para dar su consentimiento y ejercer su libertad de decisión. El consentimiento por escrito se obtuvo antes de incluir al paciente en el estudio. (Anexo 6)

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Se garantizó la confidencialidad de los datos, tanto en la recogida de los mismos, como en cualquier comunicación o publicación derivada de esta investigación.

El Promotor y los investigadores del estudio garantizaron la confidencialidad de los datos de los pacientes y velaron para que se cumpliera en todo momento lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

El procesamiento de los datos que el Promotor del estudio haya recopilado durante el mismo estuvo sujeto a la legalidad vigente en cuanto a protección de datos. Los pacientes se identificaron en los registros únicamente con el número de código.

5.2.12 MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DEL REGISTRO

Los datos se anotaron en la historia clínica y en el Cuaderno de Registro de Datos (CRD). Las enmiendas, borrones y tachaduras que aparezcan en el CRD debían ser legibles e ir siempre acompañadas de la correspondiente aclaración firmada (o con las iniciales) y fechada por el investigador.

El Promotor es el responsable del archivo de la documentación del ensayo. Cumplirá con los tiempos mínimos que se mencionan en las guías de buena práctica clínica y el Real Decreto sobre Ensayos Clínicos.

El investigador se responsabilizará de conservar los códigos de identificación de los sujetos durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.

Las historias clínicas de los sujetos y demás datos originales se conservarán el máximo período de tiempo que permita la institución donde se haya realizado el ensayo.

5.2.13 FINANCIACIÓN Y SEGUROS

Este ensayo clínico ha sido financiado con fondos propios. No se contrató una póliza de seguro por tratarse de un ensayo clínico pragmático, es decir, que forma parte de la práctica clínica habitual.

6. RESULTADOS

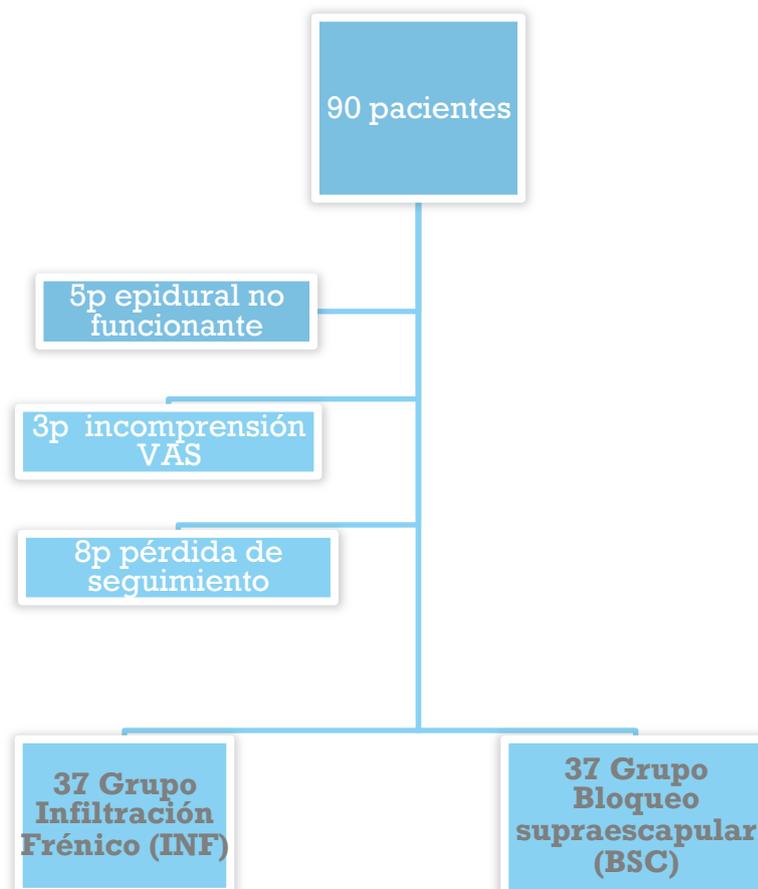
6.1 RESULTADOS ESTUDIO 1

6.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

6.1.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

Se incluyeron 90 pacientes inicialmente en el estudio de los que sólo 74 fueron incluidos en la muestra final (37 en cada grupo). Por diversas razones, se excluyeron 16 pacientes: bloqueo dermatomal inadecuado con la analgesia epidural torácica (cinco pacientes), incapacidad para entender la escala VAS (tres pacientes), o pérdida de datos (ocho pacientes) (Fig. 31).

Figura 31. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en Estudio 1.



No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), abordaje quirúrgico, tipo de procedimiento quirúrgico, número y calibre de drenajes torácicos utilizado, tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria (Tabla 8).

Tabla 8. Características basales de los pacientes incluidos en Estudio 1.

	Infiltración N. Frénico (INF)	Bloqueo Supraescapular (BSC)	Total
Edad (años)	62,8 (±10,5)	63,2 (±12,7)	63 (±11,6)
Sexo (H:M)	25:12	30:7	55:19
Duración IQ (min)	147,2 (±59,7)	146,6 (±69,4)	146,9 (±64,8)
Hospitalización (días)	6 (5-8)	6 (5-8)	6 (5-8)
Tipo de toracotomía			
▪ Estándar	30 (81%)	30 (81%)	60 (81%)
▪ Sin resección costal/muscular	7 (19%)	7 (19%)	14 (19%)
Tipo de resección			
▪ Mayor	33 (89%)	31 (84%)	64 (86%)
▪ Sublobar	4 (11%)	6 (16%)	10 (14%)
Drenaje/s Torácicos			
▪ 1 drenaje	32 [31 (28Fr) / 1(36Fr)]	29 [26(28Fr) / 3(36Fr)]	61 (82%)
▪ 2 drenajes	5 [2 (19Fr) / 3(28Fr)]	8 [2 (19Fr) / 6(28Fr)]	13 (18%)

FR: French [diámetro interno drenaje torácico].

Datos expresados como media ± DE (Desviación estándar), mediana y percentiles 25/75 o nº de casos y porcentaje según corresponda.

No hay diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Pruebas estadísticas utilizadas: t-Student, U de Mann-Whitney y prueba de Chi cuadrado dependiendo de las características de la variable.

6.1.1.2 ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DOLOR POST-QUIRÚRGICO

En la Tabla 9 se muestra la evolución temporal del DHIT en toda la población de estudio. Se evidencia que pasadas 6 horas de la intervención más del 75% de los pacientes presentan dolor de intensidad leve o ausencia de dolor; este porcentaje aumenta hasta casi el 100% en el momento del alta.

Tabla 9. Evolución temporal del DHIT según la Escala Verbal de Dolor.

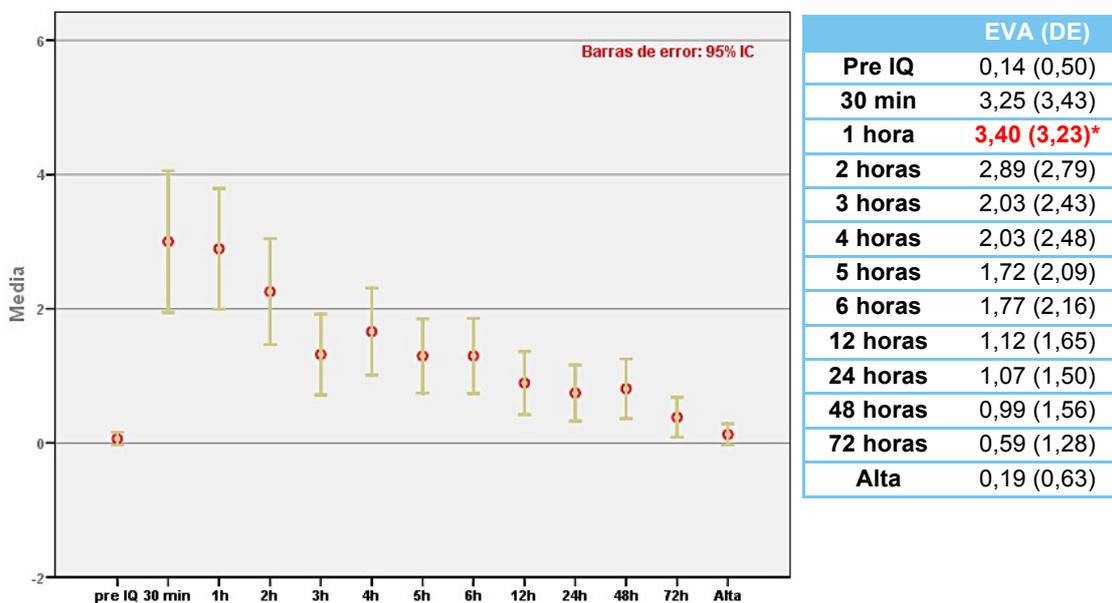
	Ausencia	Leve	Moderado	Intenso	Insoportable
Pre IQ	93,2%	6,8%	-	-	-
30 min	46,5%	5,6%	18,3%	19,7%	9,9%
1 hora	37,5	11,1	18,1	26,4	6,9
2 horas	39,4	19,7	25,4	14,1	1,4
3 horas	45,9	27,0	16,2	8,1	2,7
4 horas	52,8	19,4	15,3	12,5	-
5 horas	49,3	22,5	18,3	9,9	-
6 horas	52,1	23,3	17,8	6,8	-
12 horas	63,8	23,2	10,1	2,9	-
24 horas	56,9	25,0	18,1	-	-
48 horas	67,1	20,5	9,6	2,7	-
72 horas	84,3	12,9	2,9	-	-
Alta	89,1	9,4	1,6	-	-

En el conjunto de la población de estudio, el dolor de hombro ipsilateral apareció en el 63% de los pacientes a la hora de la intervención (determinación temporal con máxima incidencia) y fue disminuyendo progresivamente hasta el 16% de los pacientes a las 72h post-intervención. En el momento del alta el 89% de los pacientes no presentaban dolor de hombro ipsilateral.

Además de la incidencia del dolor de hombro ipsilateral se evaluó la intensidad del mismo a lo largo del período de estudio (Fig. 32). También se evaluaron los

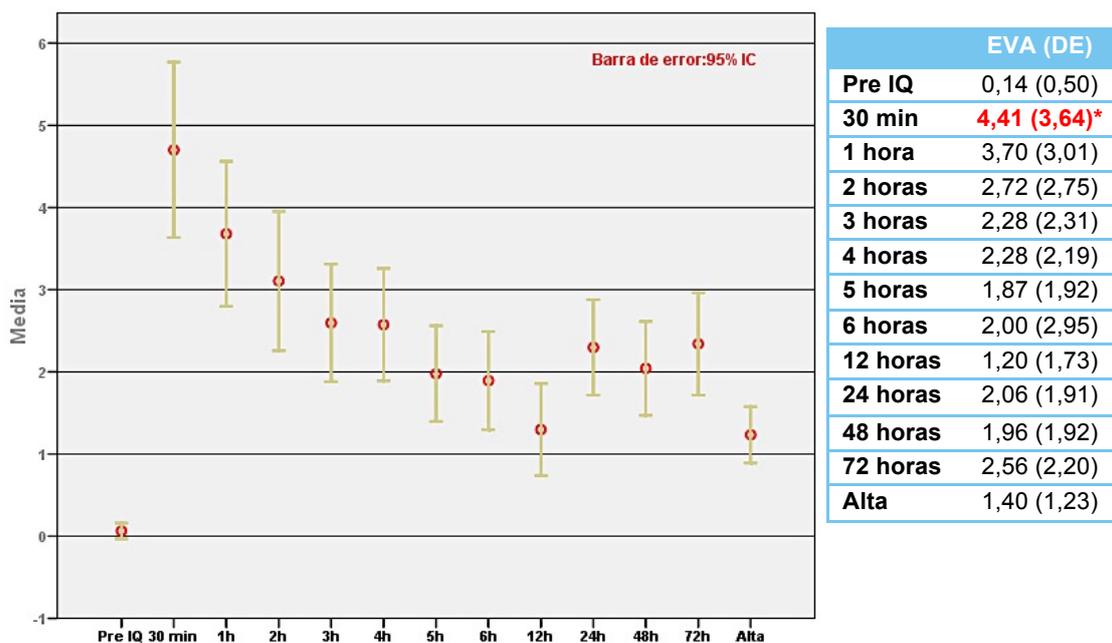
mismos parámetros respecto al dolor que presentaban los pacientes a nivel de la toracotomía. (Fig. 33)

Figura 32. Evolución temporal del DHIT según la escala EVA en toda la población del estudio.



DE: Desviación Estándar. En rojo con * determinaciones con Dif sig estadística ($p < 0,05$) respecto EVA basal (pre IQ)

Figura 33. Evolución temporal del dolor toracotomía según la escala EVA en toda la población del estudio.



DE: Desviación Estándar. En rojo con * determinaciones con Dif sig estadística ($p < 0,05$) respecto EVA basal (pre IQ)

6.1.2. ANÁLISIS COMPARATIVO

6.1.2.1 ANÁLISIS DE LOS FACTORES POTENCIALMENTE RELACIONADOS CON EL DOLOR POST-QUIRÚRGICO

En la Tabla 10 se refleja que la severidad del dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía [(expresada como el área bajo la curva (AUC) del conjunto de valores de EVA en cada determinación temporal a lo largo del período de estudio)] no presentó diferencias significativas relacionadas con el sexo, la edad o el IMC de los pacientes.

En cuanto a las variables intraoperatorias, se observa que los pacientes sometidos a cirugías más largas (≥ 147 min) muestran una tendencia, no estadísticamente significativa, a presentar más DHIT. Esta tendencia coincide con el hecho de que las resecciones mayores y aquellos con sección del bronquio principal (neumonectomías y lobectomías broncoplásticas) también presentan mayor severidad (no estadísticamente significativa) del DHIT.

Al evaluar de acuerdo con el número de drenajes de tórax utilizados (uno frente a dos), no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos, pero hay una tendencia hacia más dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía en el grupo de pacientes que portaron dos drenajes post-intervención. (Pruebas estadísticas utilizadas: t-student, U-Mann-Whitney y prueba de chi-cuadrado, según corresponda).

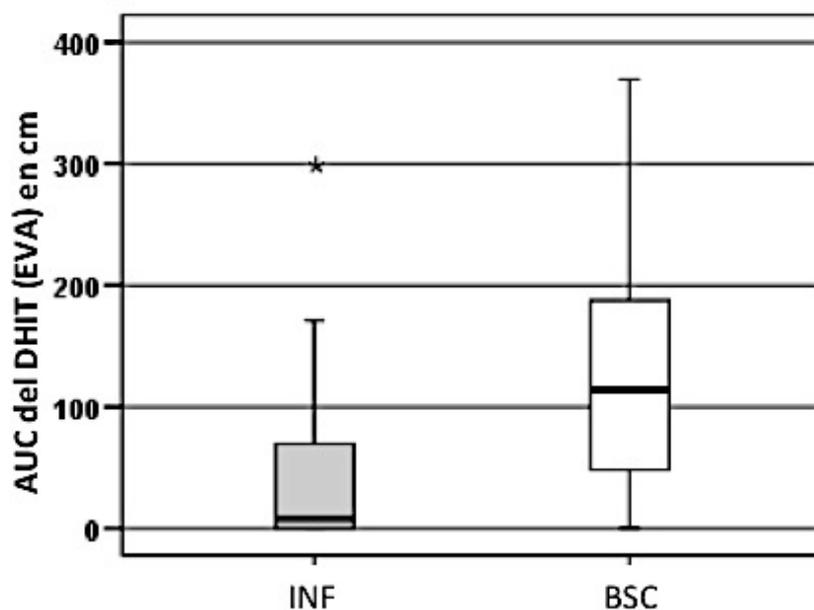
Tabla 10. Severidad del DHIT según el tipo de cirugía, tipo de bloqueo nervioso realizado y características de los pacientes.

	AUC del EVA DHIT	
	Mediana (p_{25} - p_{75})	Valor p
Edad		
< 63 años	86,1 (4,9-153,2)	0,23
≥ 63 años	33,8 (3-118,2)	
Sexo		
Hombre	34,6 (2,6-168,7)	0,52
Mujer	84,1 (34,3-84,1)	
I. Masa corporal		
Obeso (≥30)	25,9 (1,26-108,7)	0,285
No obeso (<30)	62,5 (6,2-160,8)	
Bloqueo nervioso		
N. frénico	8,1 (0-70,9)	<0,001
N. supraescapular	114,26 (43,8-193,8)	
Cirugía		
Resección mayor	57,5 (3,5-127,1)	0,72
Resección sublobar	11,5 (3,2-216,8)	
Drenaje Torácico		
1 drenaje	35,8 (2,3-122,9)	0,07
2 drenajes	84,1 (41,1-170,5)	
Bronquio principal		
Sección	67,5 (23,4-132,6)	0,52
No sección	48,2 (2,6-132,1)	

p_{25} : percentil 25; p_{75} : percentil 75;
AUC de la escala EVA se expresa en cm.
Estadístico usado: U-Mann-Whitney

El único factor que mostró una relación estadísticamente significativa con la intensidad del dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía fue el tipo de bloqueo nervioso realizado [mediana de la AUC de EVA para el grupo INF: 8.1 (0- 70,9) cm frente a 114,3 (43,8-193,8) cm para el grupo BSC; $p < 0,001$ (prueba de U-Mann-Whitney)] tal como se refleja en la Figura 34.

Figura 34. Intensidad global del DHIT según la técnica de bloqueo nervioso.

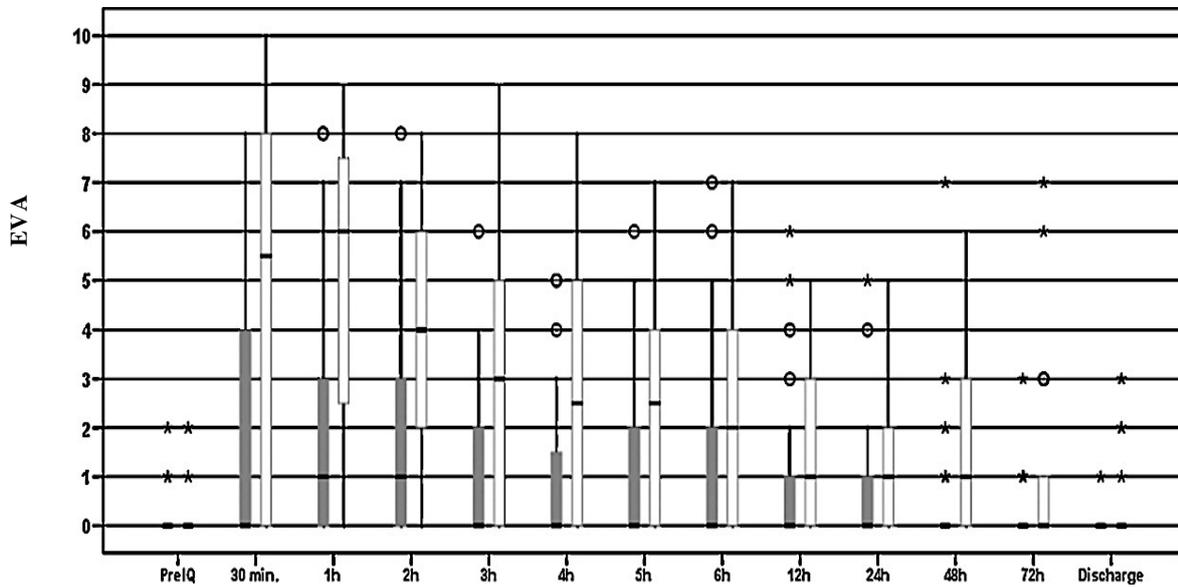


DHIT (resumido como área debajo del curva (AUC) de la EVA recogida a lo largo de todo el período de estudio). AUC del DHIT de la Escala Visual Analógica (EVA) se expresa en cm.

La diferencia es estadísticamente significativa $p < 0.05$ (prueba de U-Mann-Whitney).

Una vez evidenciado que el bloqueo nervioso del nervio frénico con lidocaína ofrece un control del DHIT superior al del bloqueo del nervio supraescapular de forma global, en la Figura 35 se muestra cómo esta superioridad es estadísticamente significativa a lo largo de todo el período de estudio (excepto a las 12 horas post-cirugía):

Figura 35. Evolución de la intensidad del DHIT según técnica de bloqueo nervioso.

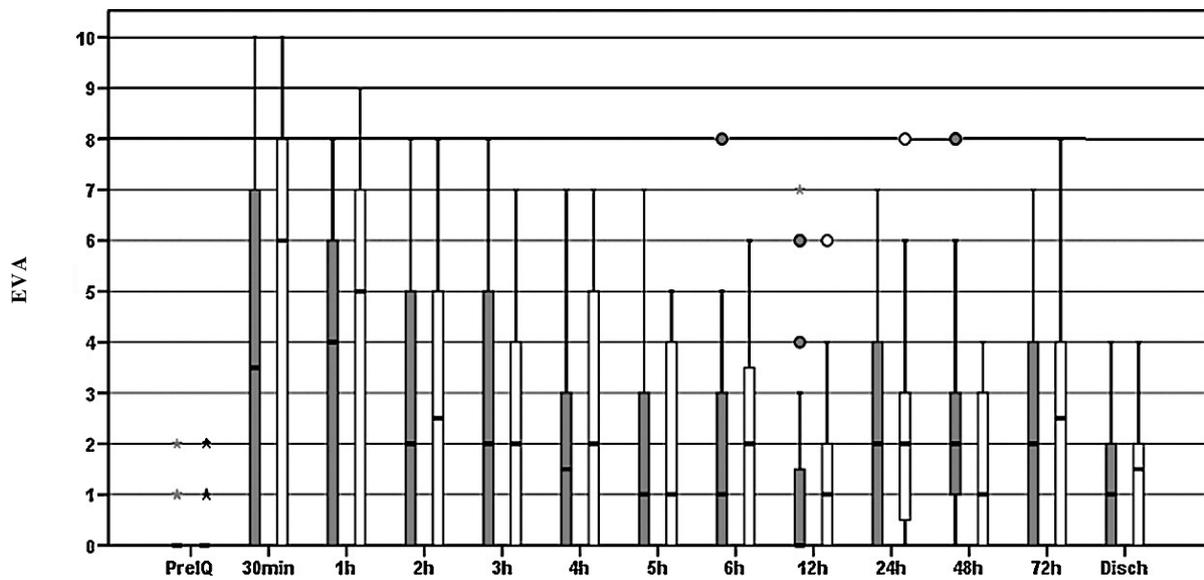


Leyenda: barras grises: bloqueo del nervio frénico; barras blancas: bloqueo nervio supraescapular.

Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en todos los puntos de control temporales, excepto en el punto de control postoperatorio de la 12ª hora (prueba de U-Mann-Whitney).

Por el contrario, los resultados muestran que la técnica de bloqueo nervioso no tiene efecto sobre dolor a nivel de la toracotomía como se refleja en la Figura 36 siendo las diferencias entre los dos grupos no significativas ($p > 0.05$) en todos los puntos temporales de control. Esta falta de efecto, del bloqueo nervioso practicado, sobre el dolor a nivel de la toracotomía se confirmó al comparar el dolor global a nivel de la toracotomía resumido como el AUC del conjunto de valores de EVA en cada determinación temporal a lo largo del período de estudio, para cada brazo de tratamiento (Prueba de U-Mann-Whitney, $p = 0.26$).

Figura 36. Evolución de la intensidad del dolor a nivel de la toracotomía según técnica de bloqueo nervioso.



Leyenda: barras grises: bloqueo del nervio frénico; barras blancas: bloqueo del nervio supraescapular.

No existen diferencias significativas en ningún punto de control temporal (prueba U-Mann-Whitney).

6.1.2.2 ANÁLISIS DE LAS NECESIDADES ANALGÉSICAS POST-QUIRÚRGICAS

Finalmente, hemos querido averiguar si estas diferencias en la incidencia y la intensidad del dolor de hombro generaban diferencias en la analgesia postoperatoria que precisan los pacientes.

En las Figuras 37, 38 y 39 se muestra gráficamente que los pacientes con bloqueo del nervio frénico precisan menos rescates analgésicos en las primeras 24h, menos bolus de anestésico local a través del catéter peridural y menos administración de otros analgésicos no incluidos en el protocolo específico que aplicamos para el postoperatorio de cirugía torácica. (Anexo 1)

Estas diferencias sólo alcanzan significación estadística en el caso del número de rescates analgésicos (metamizol 2g ev) que precisan durante las primeras 24h post cirugía.

Figura 37. Porcentaje de pacientes que precisan bolus de anestésico local vía peridural durante las primeras 24h post IQ según el tipo de bloqueo realizado

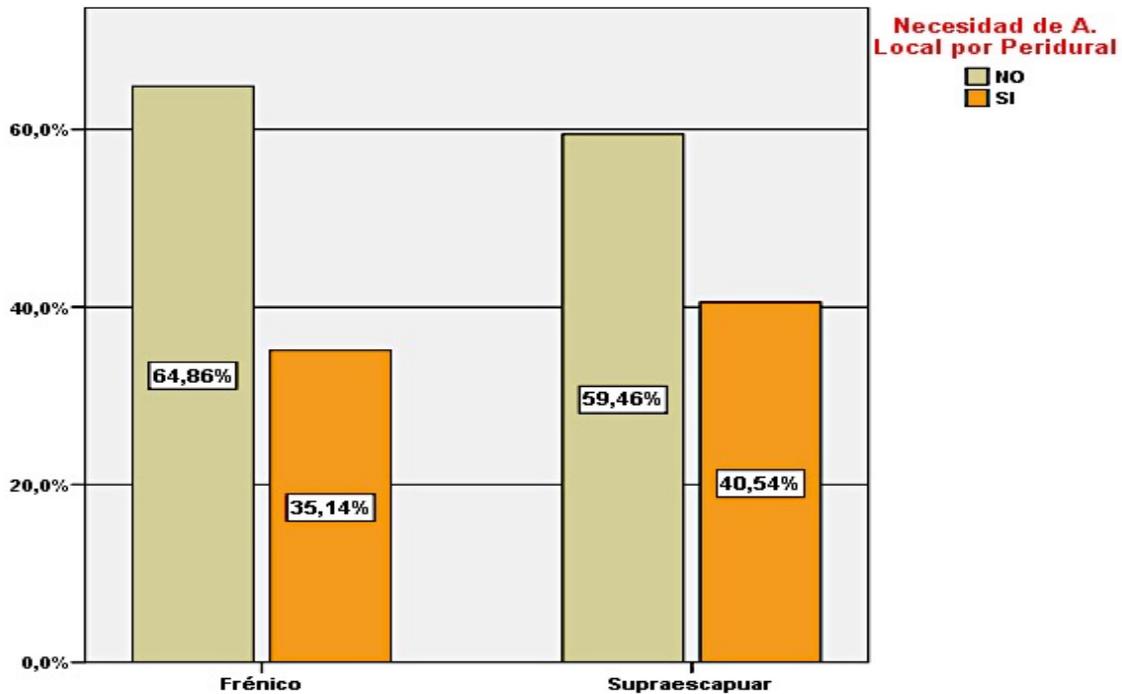


Figura 38: Requerimientos de analgesia “de rescate” durante las primeras 24h post IQ según el tipo de bloqueo practicado.

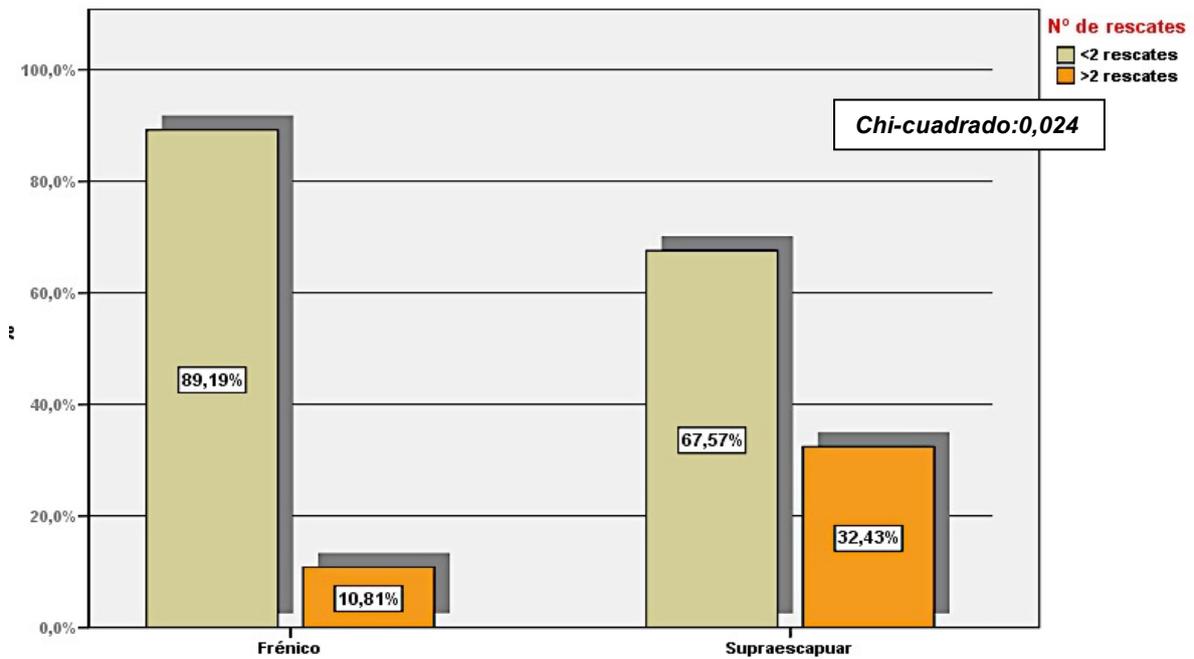
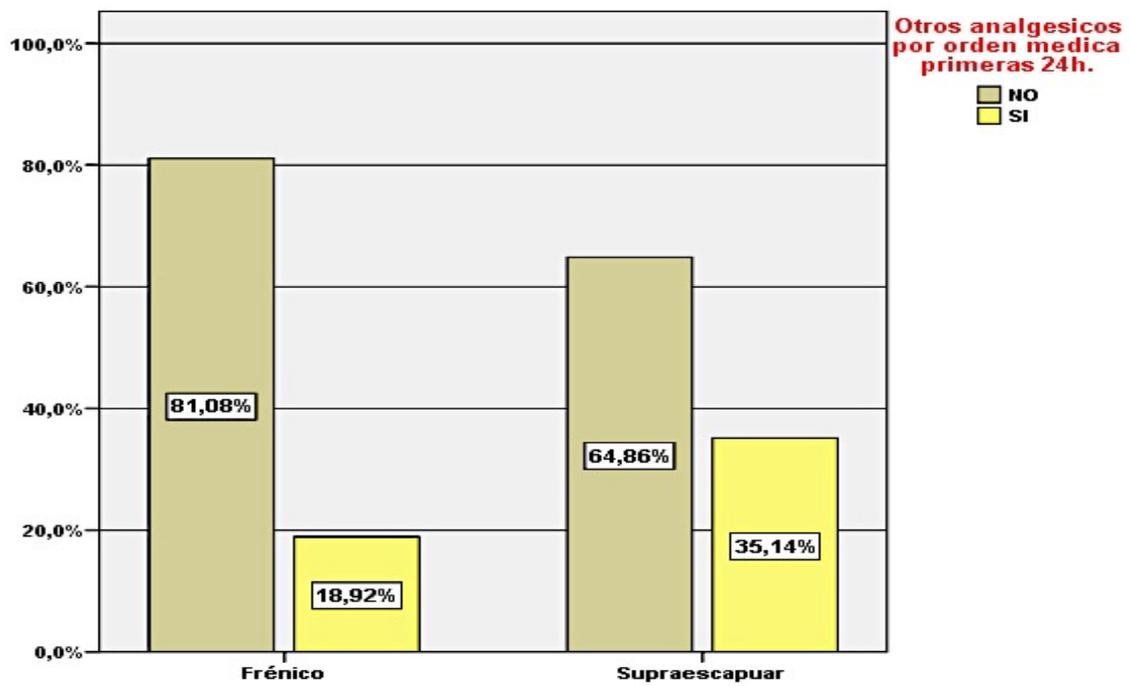


Figura 39. Requerimientos de otros analgésicos no incluidos en el protocolo de dolor post cirugía torácica durante las primeras 24h postoperatorias, según el tipo de bloqueo practicado.



6.1.2.3 SEGURIDAD DE LAS TÉCNICAS DEL ESTUDIO

Pese a estas diferencias en la analgesia post-quirúrgica precisada en cada grupo, no se han registrado complicaciones relacionadas con las técnicas de bloqueo nervioso en ninguno de los 74 pacientes incluidos en el estudio.

Tampoco se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de reingreso en Unidades de Críticos tras la intervención quirúrgica ni en la mortalidad post-operatoria; pero hay que destacar que la mortalidad postoperatoria global de la serie fue del 4,1% (3 pacientes) todos ellos incluidos en el Grupo de Bloqueo del nervio supraescapular. Esta diferencia no alcanza significación estadística ($p=0,24$. Fisher's Test)

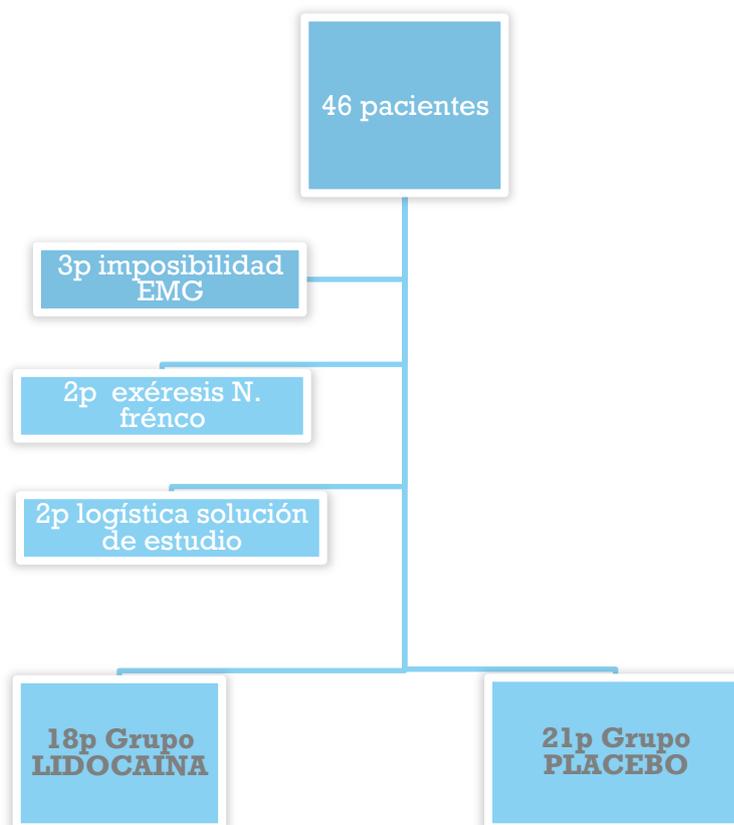
Tampoco hay diferencias significativas en la estancia hospitalaria postoperatoria entre los 2 grupos; siendo la media (\pm DE) de $7,0 \pm 4,26$ días en el caso de bloqueo frénico y $9,61 \pm 9,83$ días en el caso de bloqueo supraescapular. En el grupo de bloqueo supraescapular hay 2-3 casos con estancias muy prolongadas (por complicaciones post-IQ no relacionadas con el bloqueo nervioso) que sesgan este resultado; así, si usamos el estadístico central mediana vemos que en los 2 grupos es de 6,0 días pero con una amplitud intercuartil de 3 en el grupo de bloqueo frénico que aumenta a 4 en el grupo de bloqueo supraescapular.

6.2 RESULTADOS ESTUDIO 2.

6.2.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO Y HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

Durante el período de estudio (febrero 2016 y junio 2017) se incluyeron en el estudio 46 pacientes de los que finalmente fueron excluidos 7 pacientes por diversos motivos: 3 casos por no obtenerse lectura EMG intraoperatoria satisfactoria, 2 casos por exéresis intraoperatoria del nervio frénico para conseguir resección tumoral completa, 2 casos por problemas logísticos con el procesamiento y entrega perioperatoria de la solución a estudio (Fig. 40).

Figura 40. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en Estudio 2



A continuación (Tabla 11), se muestran las características preoperatorias de la población del estudio y la homogeneidad en todas las variables basales entre los grupos.

Tabla 11. Características basales de la población del estudio.

	LIDOCAINA n:18 (46,15%)	PLACEBO n:21 (53,85%)	TOTAL n:39	p
EDAD (años)	65 (56-80)	70 (47-82)	68 (47-82)	0,225
PESO (Kg)	72 (52-90)	76 (47-93)	75 (47-93)	0,236
TALLA (cm)	166 (152-177)	167 (158-185)	166 (152-185)	0,253
IMC	26,5 (18,6-32,6)	27,7 (18,7-34,6)	27,2 (18,6-34,6)	0,642
Sexo (hombres)	17 (94,44%)	19 (90,48%)	36 (92,31%)	0,643
ASA				
• 2	5 (27,8%)	5 (23,81%)	10 (25,64)	0,632
• 3	13 (72,2%)	15 (71,43%)	28 (71,79)	
• 4	0 (0,0%)	1 (4,76%)	1 (2,56)	
FEV1 (%)	80,5 (40-109)	82 (46-103)	81 (40-109)	0,414
FVC (%)	83,5 (56-120)	84 (55,8-118)	84 (55,8-120)	0,693
FEV1ppo (%)	65,1 (34-92)	67 (39,1-78)	67 (34-92)	0,855
FVCppo (%)	69,2 (49-90)	68 (45-88,5)	68 (45-90)	0,707
AMP t₀ (mV)	1,14 (0,50-4,30)	1,26 (0,30-4,01)	1,21 (0,30-4,30)	0,693
LAT t₀ (ms)	9,48 (7,46-21,54)	9,29 (7,61-12,55)	9,38 (7,46-21,5)	0,977
RESECCION				
-Sublobar	4 (22,2%)	6 (28,6%)	10 (25,6%)	0,651
-Lobar	14 (77,8%)	15 (71,4%)	29 (74,3%)	
HEMITORAX INTERVENIDO (Derecho)	12 (66,6%)	14 (66,6%)	26 (66,6%)	1,000
TIEMPO (min)	146 (80-195)	135 (90-210)	137 (80-210)	0,691
TORACOTOMIA				
Con resección costal	18 (100%)	18 (85,7%)	36 (92,3%)	0,095
Sin resección costal	0	3 (14,3%)	3 (7,7%)	
DRENAJES (1 vs 2 drenajes)	18 (100%) / 0 (0%)	20 (95,24%) / 1 (4,76%)	38 (97,44%) / 1 (2,56%)	0,348

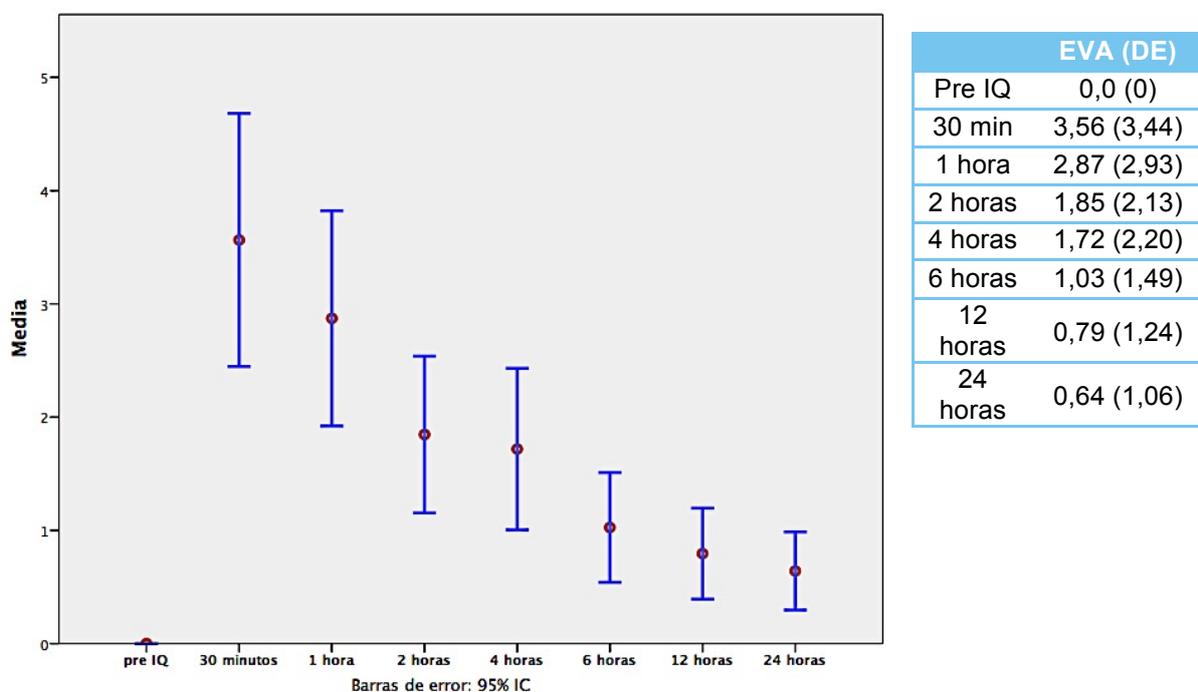
Datos expresados como mediana (min-máx) en variables continuas y número (%) en las cualitativas.

6.2.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DHIT Y DEL DOLOR A NIVEL DE LA TORACOTOMÍA

6.2.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DEL DOLOR POSTQUIRÚRGICO.

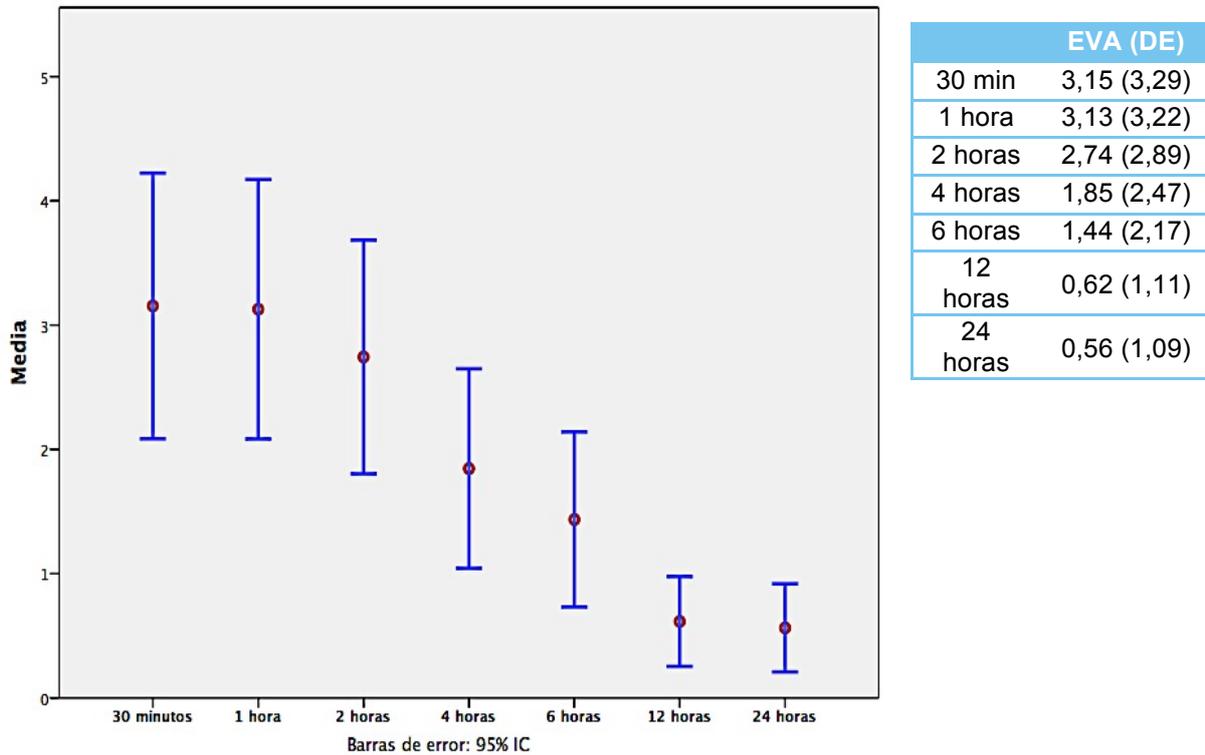
A continuación (Fig. 41-42), se resumen la evolución temporal del DHIT y del dolor a nivel de toracotomía en el conjunto de la población del estudio 2.

Figura 41. Evolución temporal del DHIT en toda la población del estudio 2:



DE: Desviación Estándar.

Figura 42. Evolución temporal del dolor a nivel de la toracotomía en toda la población del estudio 2.



DE: Desviación Estándar.

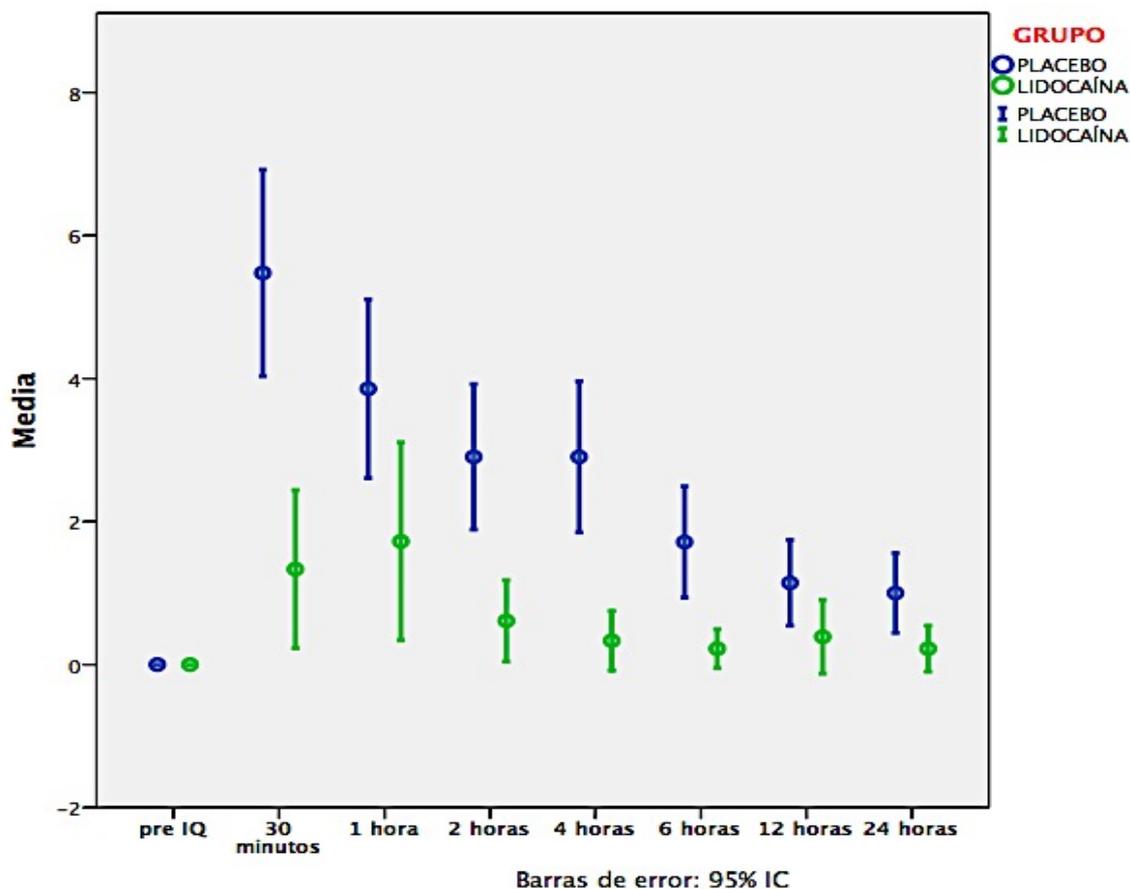
Una vez valorada la evolución temporal de los dos tipos de dolor evaluados en el conjunto de la población, y dado que, en el Estudio 1 de este Proyecto ya se demostró que el único factor que tenía participación significativa en su incidencia y severidad era el tipo de bloqueo nervioso practicado, procedemos directamente a la valoración temporal del DHIT y del dolor a nivel de toracotomía según la realización, o no, de bloqueo nervioso a nivel de la grasa periférica ipsilateral al hemitórax intervenido (Tabla 12 y Fig. 43-44).

Tabla 12. Severidad del DHIT en cada grupo, medido mediante la Escala Verbal, en los diferentes momentos de valoración.

Tiempo	Grupo	No dolor	Dolor leve	Dolor moderado	Dolor intenso	Dolor insoportable
30 min	Placebo	9,5	14,3	23,8	19	33,3
	Lido.	66,7	22,2	5,6	0	5,6
1 hora	Placebo	14,3	38,1	19	19	9,5
	Lido.	61,1	16,7	16,7	5,6	0
2 horas	Placebo	19	47,6	14,3	19	0
	Lido.	72,2	22,2	5,6	0	0
4 horas	Placebo	23,8	42,9	14,3	19	0
	Lido.	77,8	16,7	5,6	0	0
6 horas	Placebo	38,1	38,1	23,8	0	0
	Lido.	88,9	5,6	5,6	0	0
12 horas	Placebo	52,4	28,6	19	0	0
	Lido.	88,9	5,6	5,6	0	0
24 horas	Placebo	52,4	38,1	9,5	0	0
	Lido.	88,9	11,1	0	0	0

Datos expresados en % de pacientes del grupo de estudio.

Figura 43. Evolución temporal del EVA del DHIT según el grupo de estudio.

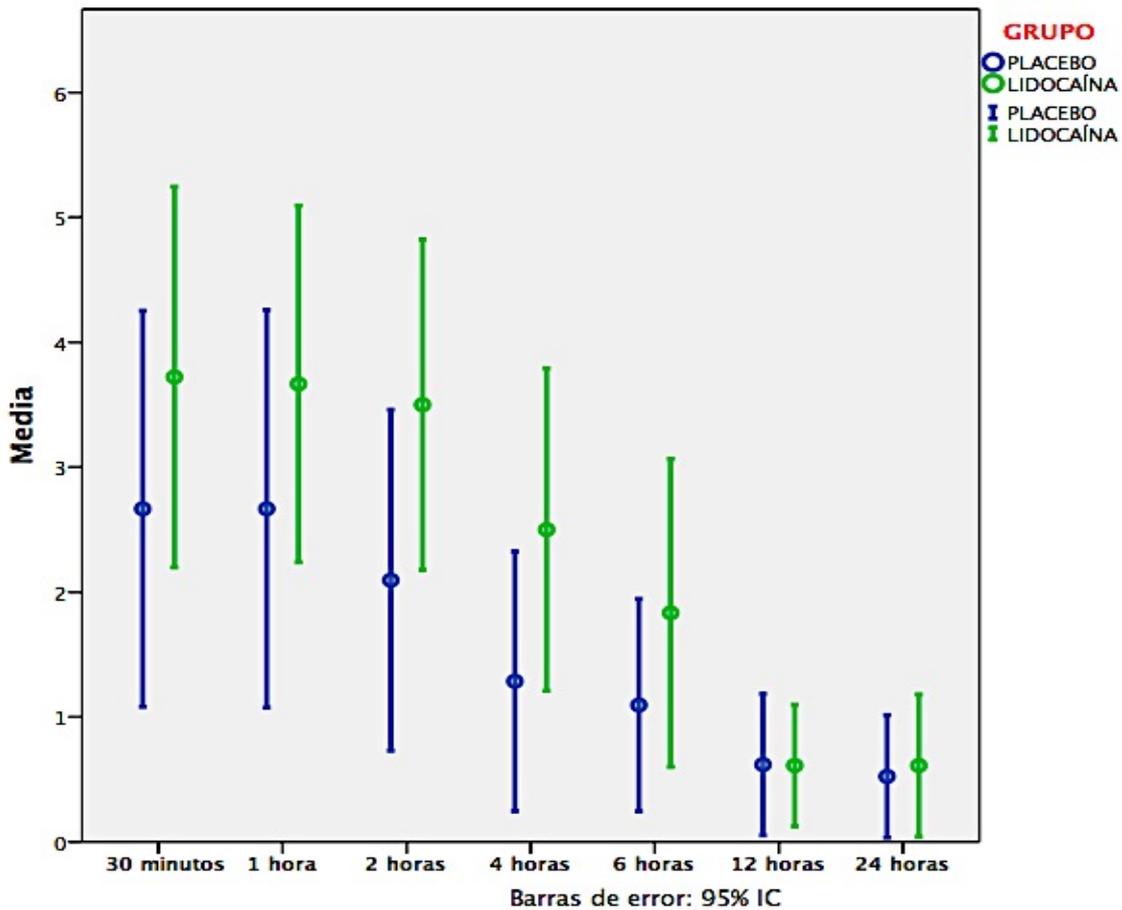


NOTA: representación usando medias pese a la no normalidad de los datos por cuestiones de claridad representativa.

	LIDOCAÍNA	PLACEBO	p	OR (IC 95%)	p
30 min	0 (0-8)	6 (0-10)	0,001	1,65 (1,26-2,36)	0,001
1 hora	0 (0-8)	4 (0-10)	0,007	1,34 (1,05-1,8)	0,003
2 horas	0 (0-4)	3 (0-8)	0,001	2,43 (1,45-4,88)	0,004
4 horas	0 (0-3)	3 (0-8)	0,001	2,65 (1,55-6,04)	0,004
6 horas	0 (0-2)	1 (0-5)	0,001	4,29 (1,71-16,7)	0,012
12 horas	0 (0-4)	1 (0-4)	0,029	1,81 (1,01-3,87)	0,07
24 horas	0 (0-2)	0 (0-4)	0,018	2,51 (1,18-7,09)	0,036

Datos expresados como mediana (mínimo-máximo), OR: Odds ratio (límite inferior-límite superior), IC: intervalo de confianza. Prueba estadística: U de Mann-Whitney

Figura 44. Evolución temporal del EVA del dolor a nivel de la toracotomía según el grupo de estudio.



NOTA: representación usando medias pese a la no normalidad de los datos por cuestiones de claridad representativa.

	LIDOCAINA	PLACEBO	p	OR (IC 95%)	p
30 min	5 (0-8)	0 (0-10)	0,271	0,904 (0,738-1,1)	0,316
1 hora	4,5 (0-8)	0 (0-10)	0,259	0,905 (0,733-1,1)	0,332
2 horas	3 (0-8)	0 (0-8)	0,059	0,838 (0,655-1,05)	0,134
4 horas	1,5 (0-9)	0 (0-8)	0,02	0,806 (0,587-1,05)	0,138
6 horas	1 (0-8)	0 (0-5)	0,224	0,849 (0,606-1,14)	0,294
12 horas	0 (0-3)	0 (0-5)	0,782	1,01 (0,556-1,86)	0,982
24 horas	0 (0-4)	0 (0-4)	0,644	0,928 (0,501-1,7)	0,802

Datos expresados como mediana (mínimo-máximo), OR: Odds ratio (límite inferior-límite superior), IC: intervalo de confianza. Prueba estadística: U de Mann-Whitney

Con el objetivo de alcanzar una valoración global del dolor que han presentado los pacientes, tanto a nivel de hombro como de toracotomía, según el grupo de estudio hemos optado por la técnica de regresión lineal mixta. Teniendo como referencia el valor tiempo y comparando el grado de dolor acumulado (“global”) a nivel del hombro ipsilateral a la toracotomía (DHIT) y el dolor acumulado a nivel de la toracotomía (ajustado por el tiempo total de estudio), en cada uno de los dos grupos del estudio vemos, tal como refleja la Tabla 13, que el grupo de lidocaína presenta significativamente menos DHIT.

Tabla 13. Comparación del dolor global acumulado a nivel del hombro ipsilateral a la toracotomía (DHIT) y de la toracotomía según el grupo de estudio.

Variable	Análisis	Coefficiente	IC del 95%	Error típico	Valor p
DHIT	LIDOCAINA vs PLACEBO	-2,02381	-2,7859 a -1,2617	0,38940	<0,001
Dolor Toracotomía	LIDOCAINA vs PLACEBO	0,7846	-0,4346 a 2,0037	0,62296	0,216

Linear mixed model fit by REML t-tests use Satterthwaite approximations to degrees of freedom

6.2.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL DOLOR POSTQUIRÚRGICO.

Una vez establecido que aquellos pacientes en los que se ha infiltrado la grasa periférica con lidocaína han presentado menos DHIT postquirúrgico sin diferencias significativas a nivel del dolor de la toracotomía, se evaluó, mediante el análisis de regresión lineal mixta, si había otros factores implicados en estas diferencias además del grupo de estudio al que se hubiera asignado al paciente (Tabla 14-15).

Tabla 14. Análisis mediante regresión lineal multivariante con variable dependiente EVA DHIT ajustada por tiempo.

Variable	Coefficient	IC del 95%	Error típico	Valor p
Grupo Lidocaína	-1,96005	-2,7137 a -1,206	0,4141	<0,001
Edad	0,0305	-0,0267 a 0,087	0,0314	0,340
IMC	-0,0436	-0,1480 a 0,061	0,0573	0,450
Mujer	0,18617	-1,254 a 1,626	0,7912	0,820
Resección sublobar	0,3477	-0,5316 a 1,227	0,4832	0,480
Hemitórax izquierdo	0,1411	-0,6487 a 0,931	0,4339	0,750
Time	-0,0979	-0,1258 a -0,007	0,01422	<0,001

Tabla 15. Análisis mediante regresión lineal multivariante con variable dependiente EVA Dolor a nivel de la Toracotomía ajustada por tiempo.

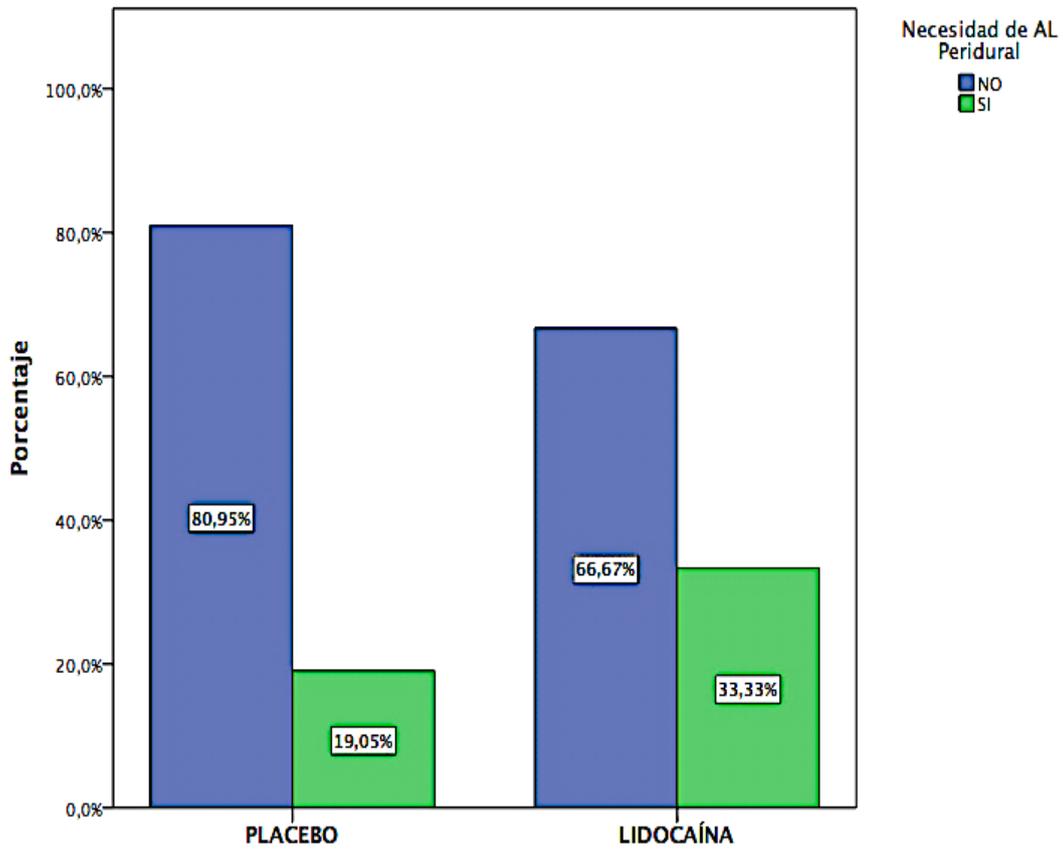
Variable	Coefficient	IC del 95%	Error típico	Valor p
Grupo Lidocaína	0,90168	-0,2644 a 2,0678	0,6407	0,17
Edad	0,090	0,0089 a 0,1791	0,0486	0,070
IMC	-0,0777	-0,239 a 0,0838	0,0888	0,390
Mujer	-0,8173	-3,045 a 1,4107	1,2242	0,510
Resección sublobar	0,3767	-0,983 a 1,737	0,7457	0,620
Hemitórax izquierdo	0,3976	-0,8243 a 1,619	0,67142	0,560
Time	-0,1129	-0,13921 a -0,0867	0,01337	<0,001

Tras aplicar las técnicas de regresión lineal vemos que la existencia (o no) de diferencias de dolor entre ambos grupos detectadas en el estudio univariante son debidas a la infiltración, o no, de la grasa periférica con anestésico local sin la participación de otros factores.

6.2.2.3. EVALUACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS ANALGÉSICOS POSTQUIRÚRGICOS

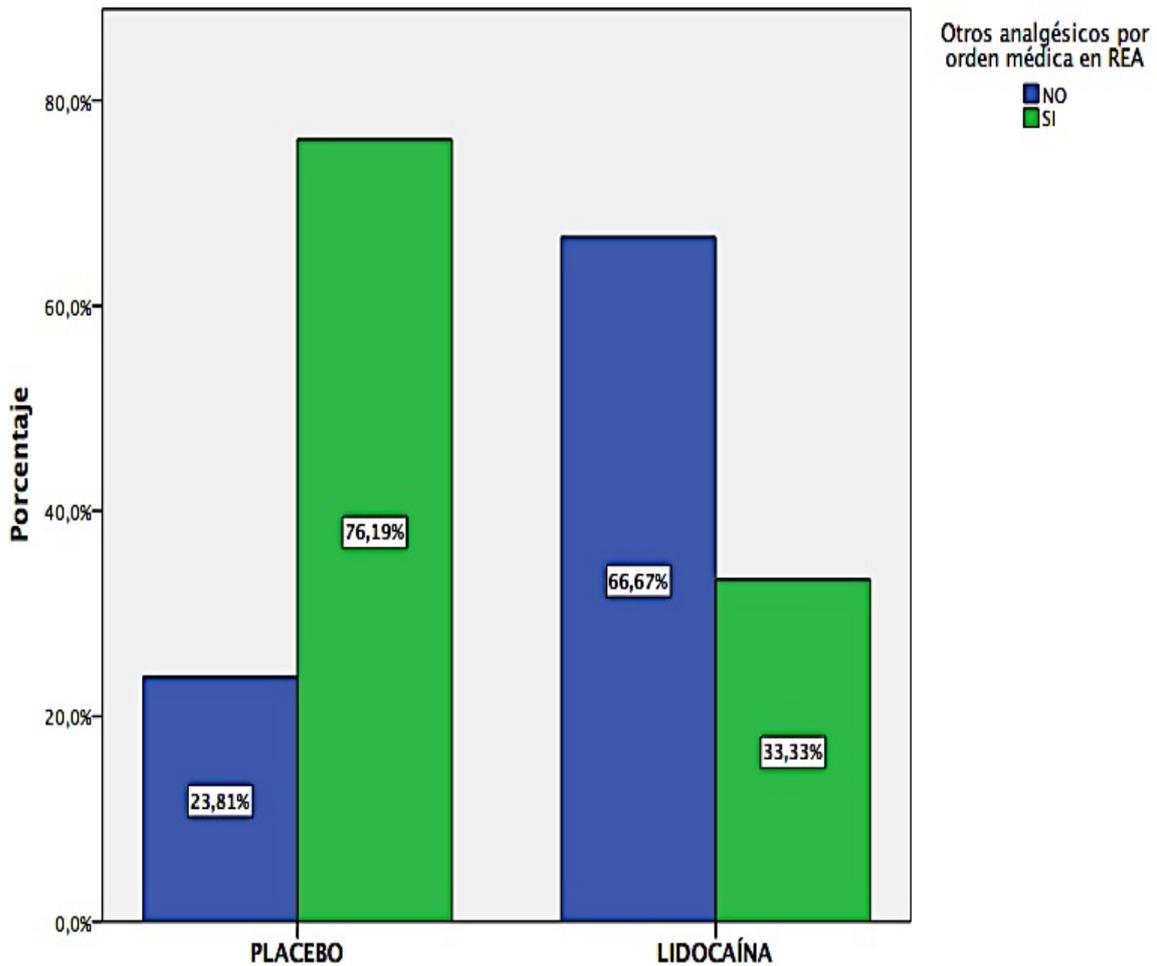
Tal como se realizó en el Estudio 1, en este segundo estudio hemos recogido la cantidad de rescates analgésicos (ya sea mediante infusión de anestésico local por vía peridural o en forma de nolutil u otro analgésico endovenoso) que han precisado los pacientes durante las primeras 24 horas del período de estudio.

Figura 45. Requerimientos de anestésico local por vía peridural durante las primeras 24h postquirúrgicas según grupo de estudio.



		p
Prueba de la Chi²		0,308
O.Ratio (IC 95%)	0,471 (0,101- 2)	0,313

Figura 46. Requerimientos de analgesia endovenosa no incluida en protocolo estándar post-toracotomía durante las primeras 24h postquirúrgicas según grupo de estudio.



		p
Prueba de la Chi²		0,007
O.Ratio (IC 95%)	6,4 (1,66-28,4)	0,010

RESULTADOS

En las figuras precedentes (Fig. 45-46), se aprecia que los requerimientos de bolus de anestésico local a través del catéter peridural (tratamiento de elección para el dolor a nivel de toracotomía en el protocolo del Estudio) fueron mayores en el grupo de lidocaína pero no alcanzaron significación estadística; por el contrario el uso de rescates con AINEs y/o mórforo endovenoso (estipulado como tratamiento de elección para el dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía en el protocolo del Estudio) sí que fueron significativamente mayores en el grupo placebo.

6.2.3. ANÁLISIS DEL FUNCIONALISMO DEL NERVIIO FRÉNICICO Y DE LA MOTILIDAD DEL HEMIDIAFRAGMA DEL HEMITÓRAX INTERVENIDO

El objetivo principal del segundo estudio de este proyecto era determinar si la infiltración de la grasa periférica con lidocaína 2% afectaba funcionalmente al eje nervio frénico-diafragma. En este apartado damos respuesta a esta cuestión mediante el análisis uni y multivariante de los resultados de los CMAP obtenidos en ambos grupos de estudio.

6.2.3.1 EVALUACIÓN ELECTRONEUROGRÁFICA DEL EJE NERVIIO FRÉNICICO-DIAFRAGMA

Pese a no ser un objetivo propio del presente proyecto, ha sido necesario responder algunas cuestiones sobre el estudio basal electroneurográfico directo del nervio frénico ya que no había, según nuestro conocimiento hasta la fecha, estudios en humanos en vivo en la literatura publicada.

En la Tabla 16 y la Fig. 47 se resumen los valores de amplitud y latencia del CMAP basal del conjunto de la muestra.

Tabla 16. Valores basales del CMAP en la población a estudio.

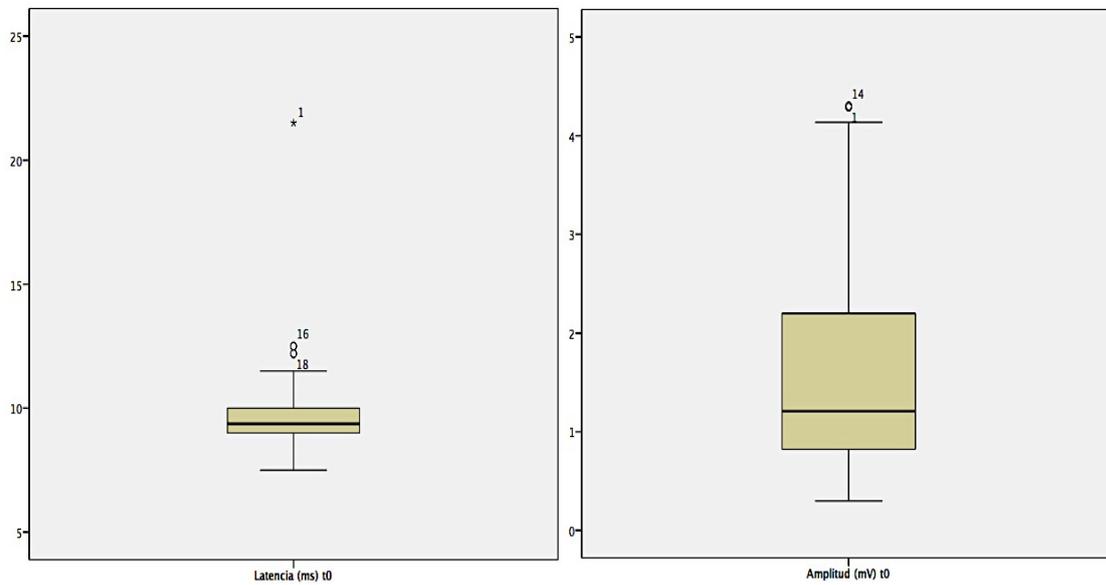
	Media (DE)	Mediana (rango intercuartil)
Latencia basal (t_0) ms	9,67 ($\pm 1,19$)	9,37 (8,17 – 10,57)
Amplitud basal (t_0) mv	1,365 ($\pm 1,89$)	1,21 (0,2 – 2,62)

DE: Desv. Estándar

ms: milisegundos

mv: mili voltios

Figura 47. Diagramas de caja de la latencia y amplitud del CMAP basal del conjunto de la población a estudio.



Latencia expresada en ms y amplitud expresada en mV

Dado que los resultados obtenidos en las mediciones del CMAP realizadas en la muestra de estudio no siguen una distribución normal se ha decidido realizar una conversión logarítmica natural (neperiana) de los datos de latencia y amplitud del CMAP lo que permite mejorar el ajuste muestral a las condiciones de normalidad y así facilitar el análisis estadístico de los datos. Es por ello que, a partir de este momento, los gráficos sobre los valores de amplitud y latencia del CMAP en los diferentes momentos de medición se representarán con los valores obtenidos sin transformación logarítmica pero los valores representados en las tablas son los obtenidos tras dicha transformación: $latencia_{(ln)}$ y $amplitud_{(ln)}$.

Figura 48. Latencia del CMAP obtenido en los diferentes momentos del estudio según el grupo de estudio.

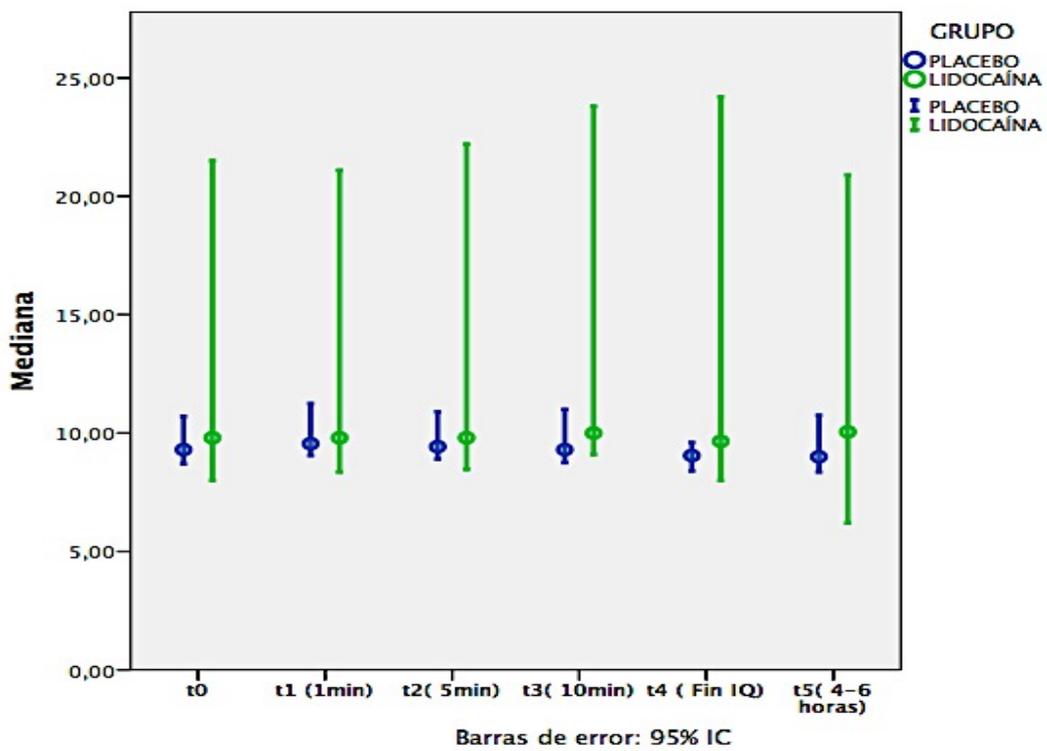
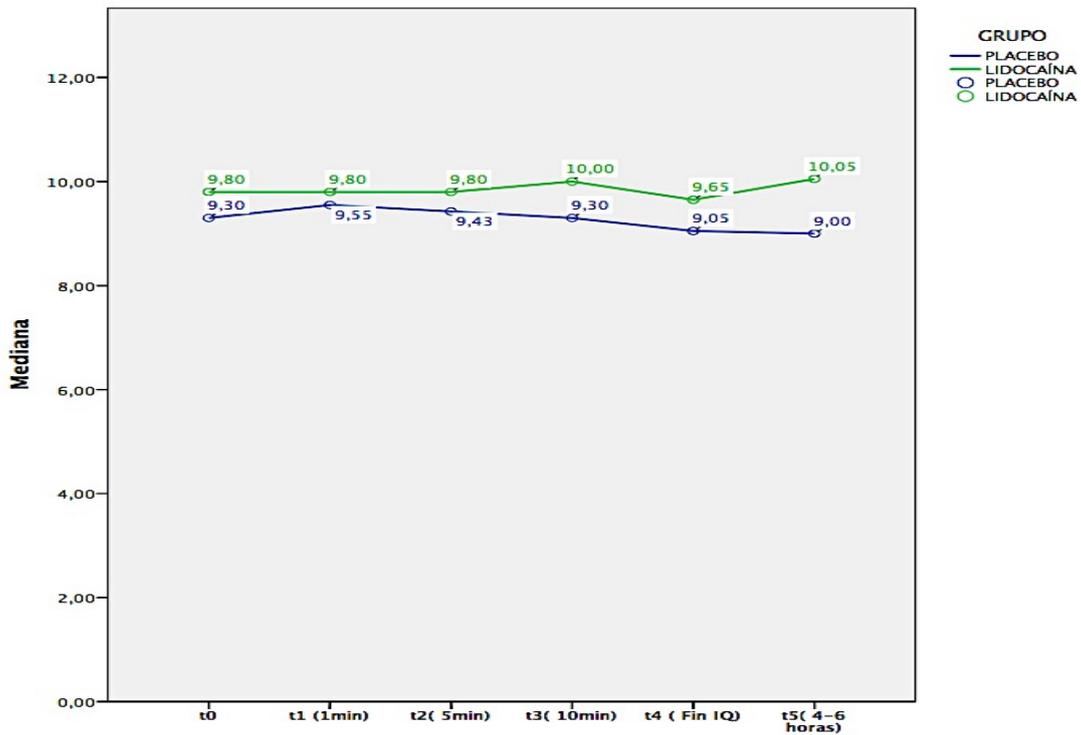


Figura 49. Amplitud del CMAP obtenido en los diferentes momentos del estudio según el grupo de estudio.

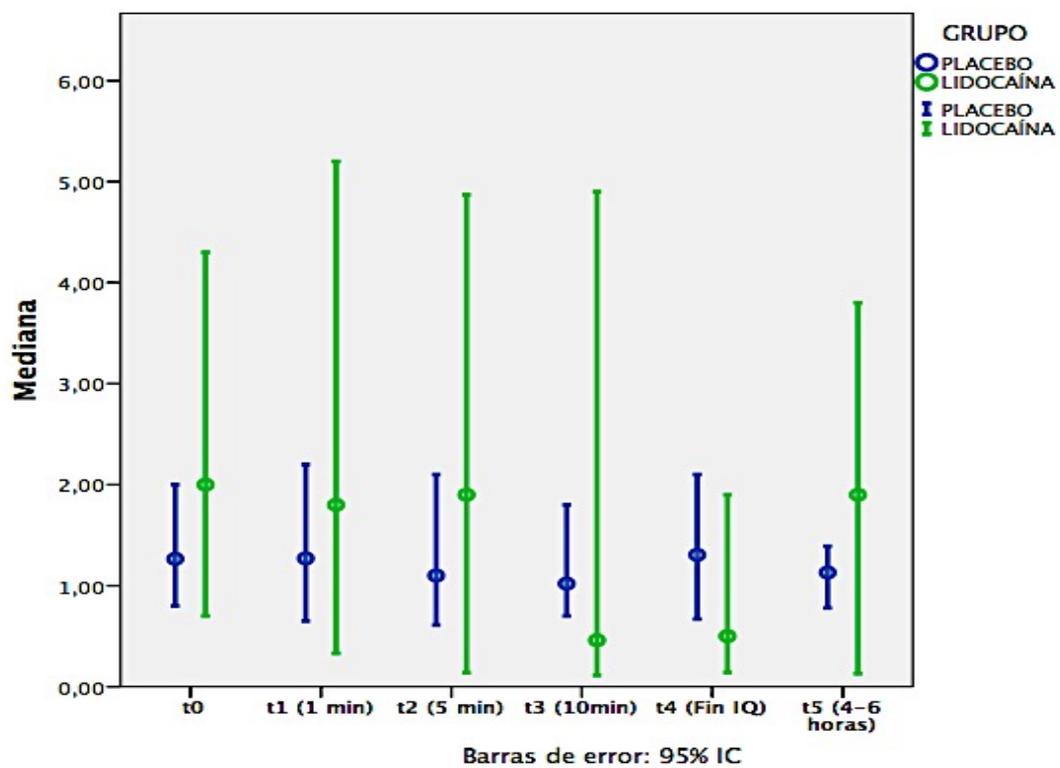
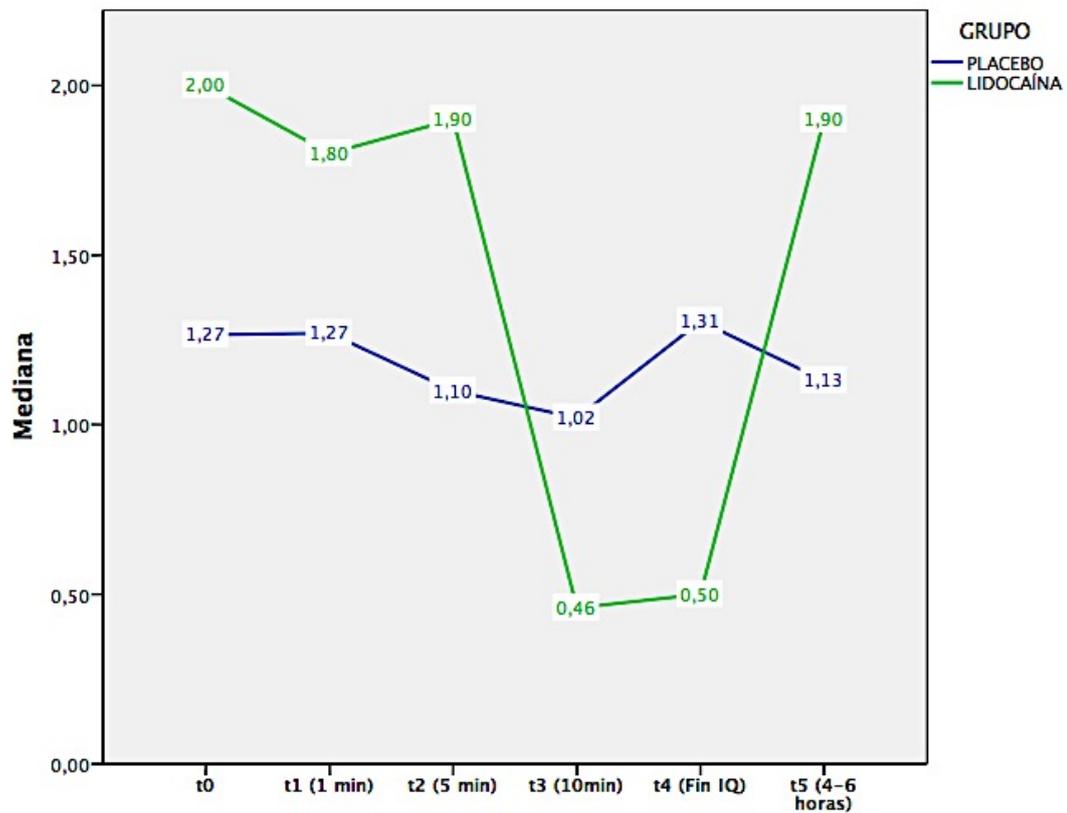


Tabla 17. Análisis inter-grupo de la latencia_(ln) y amplitud_(ln) del CMAP en los diferentes momentos de estudio.

	Latencia _(ln) del CMAP			Amplitud _(ln) del CMAP		
	Placebo	Lidocaína	p	Placebo	Lidocaína	p
t₀	2,230 (0,219)	2,282 (0,254)	0,965	0,234 (0,977)	0,693 (1,24)	0,696
t₁	2,256 (0,223)	2,282 (0,195)	0,718	0,239 (1,28)	0,588 (1,823)	0,496
t₂	2,243 (0,233)	2,282 (0,193)	0,471	0,953 (1,252)	0,642 (1,605)	0,042
t₃	2,231 (0,242)	2,302 (0,171)	0,020	0,197 (1,046)	-0,776 (2,251)	0,008
t₄	2,203 (0,163)	2,267 (0,704)	0,80	0,263 (1,202)	-0,693 (1,781)	0,031
t₅	2,197 (0,258)	2,307 (0,611)	0,77	0,122 (0,658)	0,642 (0,923)	0,806

Test: U-Mann Whytney Datos expresados como mediana (rango intercuartil)

Tabla 18. Análisis inter-grupo de la variación intra-grupo de latencia_(ln) y amplitud_(ln) del CMAP.

	Placebo	Lidocaína	p
Latencia DIF (t₅-t₁)	-0,35 [-0,65 – 0,10]	0,75 [-0,24 – 1,51]	0,019
Latencia IncP	-0,04 [-0,07 – 0,01]	0,08 [-0,02 – 0,17]	0,013
Amplitud DIF (t₅-t₁)	-0,06 [-0,56 – 0,46]	-0,33 [-1,32 – 0,01]	0,396
Amplitud IncP	-0,09 [-0,40 – 0,12]	-0,22 [-0,66 – 0,04]	0,228

DIF (t₅-t₁): diferencia entre el valor medido en el momento t₅ y el momento t₁.

IncP: variación porcentual entre el valor obtenido en el momento t₅ y el momento t₁

Datos expresados como mediana [p₂₅-p₇₅] Estadístico: U-Mann Whytney

En las tablas y figuras precedentes (Fig. 48-49 y Tablas 17-18), se evidencia que tanto la latencia como la amplitud del CMAP se ven afectadas por la infiltración periférica con lidocaína; pero hay que destacar que en el caso de la amplitud la variación intragrupo (amp final – amp inicial) no difiere significativamente de la del grupo placebo; este hecho es relevante porque la amplitud del CMAP es la que determina la contracción muscular diafragmática.

Una vez evaluado el papel que juega la infiltración de la grasa periférica con lidocaína sobre la conducción nerviosa a través del nervio frénico, hemos creído necesario descartar posibles factores de confusión mediante las técnicas de análisis multivariante (Tabla 19-2):

Tabla 19. Análisis mediante regresión lineal de la variación de la latencia (LAT_IncP) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.

Variable	Categoría	Coefficiente	Error típico	Valor de p
GRUPO	Placebo	0	0	0,015
	Lidocaína	0,15966	0,0618	
EDAD	0	-0,00110	0,0047	0,815
IMC	0	0,00800	0,0085	0,354
LADO IQ	Derecho	0,0000	0,0000	0,434
	Izquierdo	0,05102	0,0643	
SEXO	Hombre	0,0000	0,0000	0,444
	Mujer	-0,09434	0,1217	
DURACIÓN IQ	0	-0,00057	0,0011	0,624
RESECCIÓN	Lobar	0,00000	0,0000	0,813
	Sublobar	0,01719	0,0722	

LAT_IncP: Incremento porcentual de la latencia final (t_5) del CMAP respecto la latencia basal (t_0)

La significación estadística del valor p del Grupo Lidocaína ajustado por el resto de variables confirma la relación causal entre el incremento de la latencia (aumento porcentual respecto al valor inicial) del CMAP y la infiltración con lidocaína de la grasa periférica, independientemente del tipo y duración de la resección, sexo del paciente, hemitórax intervenido, IMC y edad del paciente.

Tabla 20. Análisis mediante regresión lineal de la variación de la latencia (LAT_DIF) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.

Variable	Categoría	Coefficiente	Error típico	Valor de p
GRUPO	Placebo	0	0	0,010
	Lidocaína	1,6398	0,631	
EDAD	0	-0,0120	0,048	0,800
IMC	0	0,080	0,087	0,360
LADO IQ	Derecho	0,0000	0,0000	0,410
	Izquierdo	0,5496	0,657	
SEXO	Hombre	0,0000	0,0000	0,490
	Mujer	-0,0788	1,244	
DURACIÓN IQ	0	-0,0061	0,012	0,610
RESECCIÓN	Lobar	0,00000	0,0000	0,761
	Sublobar	0,2260	0,738	

LAT_DIF: diferencia entre la latencia final (t_5) del CMAP respecto la latencia basal (t_0)

La significación estadística del valor p del Grupo Lidocaína ajustado por el resto de variables confirma la relación causal entre el incremento de la latencia (diferencia entre valor final e inicial de la misma) del CMAP y la infiltración con lidocaína de la grasa periférica.

Tabla 21. Análisis mediante regresión lineal de la variación de la amplitud (AMP_IncP) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.

Variable	Categoría	Coefficiente	Error típico	Valor de p
GRUPO	Placebo	0	0	0,580
	Lidocaína	-0,1128	0,2068	
EDAD	0	-0,0076	0,0156	0,628
IMC	0	0,0064	0,0284	0,824
LADO IQ	Derecho	0,0000	0,0000	0,829
	Izquierdo	0,0469	0,2153	
SEXO	Hombre	0,0000	0,0000	0,934
	Mujer	0,0343	0,4073	
DURACIÓN IQ	0	0,0017	0,0038	0,663
RESECCIÓN	Lobar	0,00000	0,0000	0,903
	Sublobar	0,0298	0,2416	

AMP_IncP: Incremento porcentual de la amplitud final (t_5) del CMAP respecto la amplitud basal (t_0)

Tabla 22. Análisis mediante regresión lineal de la variación de la amplitud (AMP_DIF) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.

Variable	Categoría	Coefficiente	Error típico	Valor de p
GRUPO	Placebo	0	0	0,527
	Lidocaína	-0,2139	0,3339	
EDAD	0	0,0084	0,0252	0,742
IMC	0	-0,0088	0,0459	0,850
LADO IQ	Derecho	0,0000	0,0000	0,614
	Izquierdo	0,1773	0,3476	
SEXO	Hombre	0,0000	0,0000	0,590
	Mujer	0,3579	0,6576	
DURACIÓN IQ	0	0,0060	0,0062	0,340
RESECCIÓN	Lobar	0,00000	0,0000	0,603
	Sublobar	-0,2043	0,3901	

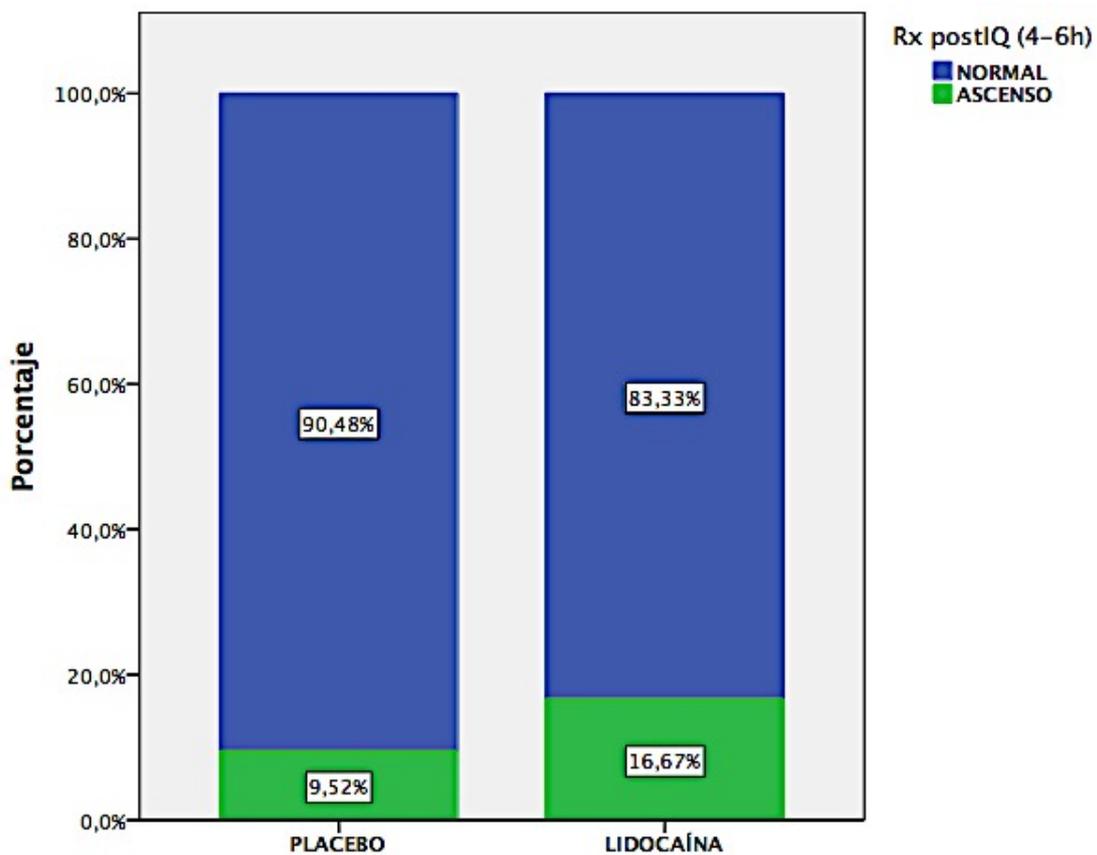
AMP_DIF: diferencia entre amplitud final (t_s) del CMAP respecto la amplitud basal (t_0)

A diferencia de lo observado respecto a la latencia del CMAP al administrar lidocaína, al evaluar la amplitud del CMAP (tanto el incremento porcentual como la diferencia entre la primera y última determinación del mismo), ajustada por el resto de variables, no encontramos una relación significativa entre la amplitud del CMAP y el grupo de estudio tal como reflejan las tablas 21 y 22.

6.2.3.2 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA POSTQUIRÚRGICA DEL HEMIDIAFRAGMA INTERVENIDO

Una de las formas más simples y, habitualmente empleada en la práctica clínica, para determinar de forma indirecta la integridad funcional del eje nervio frénico-diafragma es la realización de una Rx de tórax postquirúrgica en la que se compara la posición de ambos hemidiafragmas (Fig. 50).

Figura 50. Incidencia de elevación del hemidiafragma del hemitórax intervenido en la Rx de tórax post-quirúrgica inicial según el grupo de estudio.



		p
Prueba de la Chi²		0,506
O.Ratio (IC 95%)	1,9 (0,28 -12,86)	0,51

6.2.4. ANÁLISIS DEL FUNCIONALISMO RESPIRATORIO POSTQUIRURGICO

Una vez evaluada la repercusión electrofisiológica del bloqueo con lidocaína de la grasa periférica y, dado el propósito eminentemente clínico de este proyecto, quisimos evaluar si la técnica del bloqueo nervioso periférico influía en el funcionalismo respiratorio postquirúrgico de los pacientes.

6.2.4.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS VALORES ESPIROMÉTRICOS.

Tal como se ha reflejado en la Tabla 10 los dos grupos de estudio eran equiparables en los valores de FEV₁ y FVC pre-quirúrgicos y en los valores esperados tras la cirugía de resección pulmonar (ppoFEV₁ y ppoFVC).

Tabla 23. Valores espirométricos a las 4-6h de finalizar la cirugía.

	LIDOCAINA	PLACEBO	p	OR (IC 95%)	p
FEV₁ post (ml)	1370 (640-2180)	1680 (800-2890)	0,132	1 (1-1)	0,106
FEV₁ post (%)	51 (28-78)	54 (31-85)	0,573	1,02 (0,973-1,06)	0,477
FVC post (ml)	1935 (880-2980)	2540 (1030-5530)	0,125	1 (1-1)	0,066
FVC post (%)	56,5 (31-87)	60 (29-130)	0,632	1,01 (0,999-1)	0,312
FEV₁_DIF (ml)	65,1 (34-92)	67 (39,1-78)	0,855	1,01 (0,965-1,06)	0,604
FVC_DIF (ml)	69,2 (49-90)	68 (45-88,5)	0,707	0,986 (0,934-1,04)	0,594

Datos expresados como mediana (mínimo-máximo), OR: Odds ratio (límite inferior-límite superior), IC: intervalo de confianza. Prueba estadística: U de Mann-Whitney

- *FEV₁_DIF: Diferencia entre el FEV₁ post (el obtenido a las 4-6 horas postIQ) y el FEV₁ppo (FEV₁ esperado según el FEV₁ preIQ y la resección pulmonar practicada)*
- *FVC_DIF: Diferencia entre el FVC post (el obtenido a las 4-6 horas postIQ) y el FVCppo (FVC esperado según el FVC preIQ y la resección pulmonar practicada)*

RESULTADOS

Tal como se muestra en la Tabla 23 no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de estudio tanto en los valores “crudos”, es decir en los valores de FEV₁ y FVC observados post-resección entre los dos grupos pero, sobretodo, hay que destacar que tampoco hay diferencias entre los grupos en la variable FEV1 DIF y FVC DIF, es decir, que cuando analizamos si en uno de los grupos hay una pérdida de funcionalismo respiratorio mayor que en el otro grupo (sería atribuible a aquello que diferencia a los grupos: el bloqueo o no con lidocaína de la grasa periférica) no hallamos diferencias significativas.

6.2.4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS VALORES ESPIROMÉTRICOS

Tal como se ha hecho con el estudio electromiográfico, procedemos al análisis multivariante de los datos espirométricos para detectar posibles diferencias entre los grupos minimizando los posibles factores de confusión.

Tabla 24. Análisis mediante regresión lineal de FVC_DIF sobre las variables independientes del estudio.

Variable	Categoría	Coefficiente	Error típico	Valor de p
GRUPO	Placebo	0	0	0,010
	Lidocaína	709,1	268	
EDAD	0	19,2	20	0,350
IMC	0	51,9	37	0,170
LADO IQ	Derecho	0,00	0,00	0,990
	Izquierdo	-4,6	280	
SEXO	Hombre	0,00	0,00	0,070
	Mujer	960,1	511	
RESECCIÓN	Lobar	0,00	0,00	0,080
	Sublobar	561,9	312	

FVC_DIF: Diferencia entre el FVC post (el obtenido a las 4-6 horas postIQ) y el FVCppo (FVC esperado según el FVC preIQ y la resección pulmonar practicada)

Tabla 25. Análisis mediante regresión lineal de FEV₁_DIF sobre las variables independientes del estudio.

Variable	Categoría	Coefficiente	Error típico	Valor de p
GRUPO	Placebo	0	0	0,060
	Lidocaína	328,9	171	
EDAD	0	10,7	13	0,420
IMC	0	5,3	24	0,820
LADO IQ	Derecho	0,00	0,00	0,770
	Izquierdo	-52,6	180	
SEXO	Hombre	0,00	0,00	0,180
	Mujer	449,3	327	
RESECCIÓN	Lobar	0,00	0,00	0560
	Sublobar	117,7	200	

FEV₁_DIF: Diferencia entre el FEV₁ post (el obtenido a las 4-6 horas postIQ) y el FEV₁ppo (FEV₁ esperado según el FEV₁ preIQ y la resección pulmonar practicada)

De las dos tablas precedentes (Tablas 24-25) podemos deducir que, pese a que no hallamos diferencias entre los dos grupos de estudio en el funcionalismo respiratorio en el análisis univariante, sí que somos capaces de detectar que el grupo Lidocaína presenta una disminución significativa del valor de FVC medido a las 4-6 horas post-intervención respecto al que esperaríamos por el valor pre-quirúrgico y la resección practicada. Esta diferencia es achacable a la infiltración de la grasa periférica con lidocaína.

Contrariamente, la evolución del FEV₁ no muestra diferencias entre los dos grupos de estudio.

6.2.5. ANÁLISIS DE MORBIMORTALIDAD Y SEGURIDAD DE LA TÉCNICA

6.2.5.1 ANÁLISIS DE LA ESTANCIA MEDIA Y MORBI-MORTALIDAD POST-QUIRÚRGICA

La estancia hospitalaria de los pacientes incluidos en el estudio se resume en la tabla 26:

Tabla 26. Estancia hospitalaria pacientes Estudio 2.

	Mediana	Rango intercuartil	Valor p
Toda la población	5 (3-36)	2	–
Lidocaína	5 (3-36)	1	0,648
Placebo	5 (4-13)	2	

Datos expresados como mediana (mínimo-máximo), Prueba estadística: U de Mann-Whitney

La morbilidad global de los pacientes incluidos en el estudio fue del 15,4% (6 pacientes); siendo del 19,05% en el Grupo Placebo (4 pacientes) y del 11,11% en el Grupo Lidocaína (2 pacientes) (Tabla 27 y Fig. 51). La necesidad de reingreso en Unidad de Críticos fue del 2,56% (1 paciente). La mortalidad de la población del estudio ha sido de 0%.

Tabla 27. Grupo de estudio y complicación/es en Estudio 2.

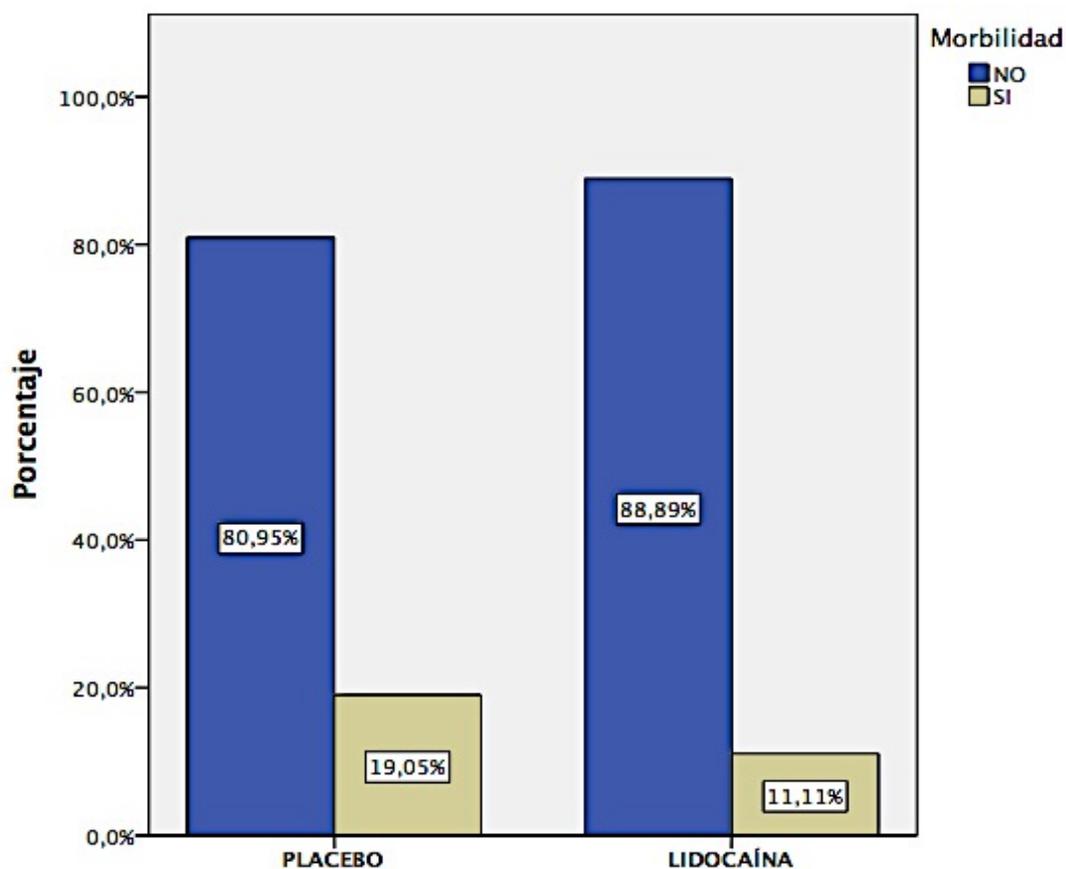
Grupo	Complicación inicial	Complicación 2ª	Complicación 2ª
Placebo	Neumonía	ACxFA	I. Resp (VMNI)
Placebo	Sangrado	HipoTA (DVA)	ACxFA
Placebo	Neumonía	ACxFA	
Lidocaína	ICTUS		
Placebo	ACxFA		
Lidocaína	Fuga aérea prolongada		

ACxFA: Arritmia cardíaca por fibrilación auricular

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

DVA: Drogas vasoactiva

Figura 51. Morbilidad global en los dos grupos de estudio.



		p
Prueba de la Chi²		0,493
O.Ratio (IC 95%)	1,88 (0,32 – 15)	0,498

6.2.5.2 EVENTOS Y/O ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS

Siguiendo la normativa Nacional y Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos se ha realizado un registro de aparición de Eventos y/o Acontecimientos adversos relacionados con medicamentos según los criterios de imputabilidad del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Afortunadamente, no se ha producido ningún Evento/Acontecimiento adverso relacionado con la administración de lidocaína en la grasa periférica.

7. DISCUSIÓN

7.1 ETIOLOGÍA DEL DHIT

Actualmente sigue sin tenerse una explicación clara de la causa del DHIT pero cada vez está más consolidada la hipótesis etológica que explica el DHIT como un dolor referido desde el pericardio, mediastino y la superficie pleural del diafragma, transmitida a través del nervio frénico.^{82,88,156}

Muchos estudios apoyan esta hipótesis, ya que la infiltración intraoperatoria del nervio frénico a nivel del diafragma con diversos anestésicos locales disminuye significativamente la incidencia del DHIT;^{41,157} además, también hay evidencia de la efectividad del tratamiento del DHIT mediante bloqueo directo del nervio frénico a nivel cervical.^{82, 99, 158}

Los resultados de nuestro proyecto, tanto en el Estudio 1 como en el Estudio 2 apoyan esta teoría etiológica ya que en ambas fases la infiltración de la grasa periférica con lidocaína ocasiona una reducción significativa de la incidencia y severidad del DHIT respecto al grupo placebo (Estudio 2) y respecto a aquellos pacientes a los que se realizó un bloqueo del nervio supraescapular (Estudio 1) lo que habría orientado aun origen local (secundario a manipulación mecánica por la cirugía y/o por la posición del paciente durante la cirugía de resección pulmonar) del DHIT como abogan algunos autores.^{39,81,159}

En resumen, la explicación fisiopatológica más plausible de la aparición del DHIT es que el nervio frénico, que se origina a nivel de la raíz nerviosa cervical C4 pero con participación de C3 y C5, al ser un nervio mixto contiene fibras aferentes provenientes del peritoneo subdiafragmático, hígado, bazo,

diafragma, parte inferior de la pleura y pericardio^{156,160} además de las fibras motoras para el músculo diafragma; es esta naturaleza mixta la que explica mediante las teorías de convergencia-proyección de Ruch¹⁶¹ según la que las neuronas aferentes viscerales del nervio frénico y las somáticas de los nervios sensitivos de la cintura escapular convergen en las neuronas C3-C5 de la médula espinal propiciando que las vías ascendentes espinales “transporten” un mensaje erróneo como originario de la estructura somática que se percibe clínicamente como dolor de cuello y de hombro.

7.2 INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL DHIT

La incidencia del dolor de hombro ipsilateral a la toracotomía es un problema muy frecuente en las unidades de cirugía torácica con una incidencia en la literatura publicada sobre el tema que varía entre el 70-85% de los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar.^{38,39} Aunque hay algunas series con valores extremos de incidencia como 21% o 97%.^{162,40}

Los resultados de nuestro trabajo están en la línea de la literatura publicada con una incidencia media entre las dos fases del estudio del 71,5% de los pacientes. Sobre este dato hay tener en cuenta que los únicos pacientes que no estaban sometidos a ninguna técnica analgésica específica para el control del DHIT eran los del grupo placebo del Estudio 2; y en éstos la incidencia máxima fue del 80,5% en la medición realizada a los 60 minutos de haber finalizado la cirugía.

La intensidad del DHIT en los pacientes del estudio ha disminuido progresivamente en todos los grupos de pacientes (incluido el grupo placebo del Estudio 2) hasta haber desaparecido o ser de intensidad leve en la práctica totalidad de los pacientes a las 48h de la cirugía. Este patrón temporal es similar al que se ha reportado previamente por otros investigadores independientemente de la técnica analgésica empleada para su control; así vemos que en los trabajos de Pennefather, Tan y Scawn la intensidad del dolor, invariablemente, disminuye significativamente en las primeras 4-6 horas post-quirúrgicas^{39,88} extendiéndose, con intensidad leve, hasta las 48h post-cirugía.^{40,97}

7.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE DHIT (RISK FACTORS)

7.3.1. ABORDAJE QUIRÚRGICO

Hasta la fecha, no se han establecido con claridad los factores de riesgo para la aparición de DHIT aunque algunos determinantes parecen tener una relación causal bastante consolidada según los diferentes estudios.

El abordaje mediante toracotomía parece relacionarse con mayor incidencia de DHIT al compararlo con el abordaje toracoscópico (VATS)^{37,85} llegando a presentar un riesgo relativo de aparición de DHIT >2 en el estudio de Bunchungmongkol et al.⁸¹ pero otros autores inciden en el hecho de que los abordajes mínimamente invasivos requieren la abducción y elevación de la extremidad superior ipsilateral a la cirugía por encima de la cabeza lo que se relaciona con una mayor incidencia de dolor de hombro en esa extremidad por

causas mecánicas (compresión y fatiga de las estructuras fascio-musculares del hombro y de los músculos supra e infra espinosos) ocasionando dolor de hombro que podría contrarrestar esta teórica ventaja de los abordajes VATS.^{163,164}

En nuestro trabajo decidimos incluir sólo pacientes con abordaje mediante toracotomía póstero-lateral para evitar este posible factor de confusión y dar mayor homogeneidad a la muestra; por ello no podemos profundizar sobre el papel protector o de riesgo de los abordajes mínimamente invasivos pero creemos que es, sin duda, un futuro campo de trabajo ya que el abordaje videotoracoscópico y el abordaje mediante plataformas de cirugía asistida por robot (RATS) son ya una realidad en nuestra Unidad y nuestro entorno.

7.3.2. ANALGESIA PERIDURAL

La utilización de analgesia multimodal (combinación de analgesia peridural mediante anestésico local asociado a mórfico + analgesia por vía endovenosa) es el Gold standard actualmente en la cirugía torácica^{165,166,167} pero en lo que no hay tanto consenso es en el nivel de inserción del catéter peridural ya que según los centros ésta puede variar desde nivel torácico (T5 o incluso T4) hasta nivel T10 como límite inferior o incluso algunos autores abogan por el uso de catéteres peridurales lumbares aduciendo que el riesgo de lesión medular es menor en estos últimos y que la calidad de la analgesia es comparable pese a requerir dosis y/o concentraciones de anestésicos locales y mórficos mayores.^{168,169} La localización del catéter peridural podría tener su importancia en la aparición e incidencia del DHIT ya que Misiolek et al.⁸⁵

reportaron una incidencia de DHIT de sólo el 4,35% en los pacientes con catéter peridural insertado a nivel T5 o superior frente al 40,5% de los pacientes con el catéter peridural insertado por debajo de T5. Lamentablemente, en este trabajo la localización del catéter peridural se relacionaba también con la duración y complejidad de la cirugía practicada y con el IMC de los pacientes intervenidos lo que impide sacar conclusiones robustas de este hallazgo aunque podría tener un papel en el DHIT que deberá investigarse en el futuro.

7.3.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Ya en el año 1993, el trabajo de Burgess et al.³⁸ asocia, aunque sin dar una explicación causal de esta asociación, la aparición del DHIT con la sección del bronquio principal. Otros trabajos posteriores, entre los que se encuentra el realizado por nosotros en el Estudio 1 de este proyecto, no han confirmado esta asociación.^{41, 81}

A pesar de no haberse demostrado una relación clara entre el tipo de procedimiento quirúrgico realizado (resección lobar vs sublobar o lobectomía vs neumonectomía) y la incidencia de DHIT, sí que hay trabajos que relacionan aquellos procedimientos técnicamente más complejos y, que por ello precisan de tiempos quirúrgicos más largos, con una mayor incidencia de DHIT.^{81,159}

Los resultados de nuestro trabajo apoyan estos hallazgos ya que hemos evidenciado una relación entre aquellas cirugías “a priori” más complejas (neumonectomías, resecciones broncoangioplásticas, mayor duración de la cirugía...) con un incremento en la intensidad del dolor de hombro ipsilateral, aunque sin alcanzar una relación estadísticamente significativa. Esta tendencia se repite al evaluar el dolor a nivel de la toracotomía según la complejidad y duración del procedimiento quirúrgico; probablemente esta tendencia podría alcanzar significación estadística en caso de haber dispuesto de una muestra mayor.

7.3.4. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

7.3.4.1 SEXO

Se han realizado una considerable cantidad de trabajos investigando si el género tiene alguna influencia en el dolor experimentado después de una cirugía. Entre estos trabajos destacan algunos que muestran que entre las mujeres el dolor post-quirúrgico es más severo, frecuente y difuso que entre el género masculino con procesos de enfermedad similares.¹⁷⁰ Estos hallazgos se confirman en un metanálisis sobre la influencia del género en la percepción de los estímulos nocivos experimentales en el que concluyen que las mujeres son menos tolerantes de estímulos nocivos que los hombres.¹⁷¹ Algunos autores afirman que esta diferencia en la percepción del dolor entre hombres y mujeres disminuye con la edad.¹⁷²

En el campo del DHIT no conocemos trabajos previos que hayan explorado si hay diferencias en su incidencia y/o severidad según el sexo de los pacientes pero nuestros resultados muestran que el sexo del paciente no es un factor determinante en la intensidad del dolor postoperatorio ya que, aunque los hombres presentan un dolor de hombro de menor intensidad durante las primeras 24 horas, esta tendencia se invierte después sin alcanzar en ninguno de los casos significación estadística.

7.3.4.2 EDAD

Tal como se ha reflejado previamente, el dolor no es percibido de igual forma según la edad del paciente. Una revisión sistemática reciente encontró que la juventud es un factor predictor de mayor dolor postoperatorio.¹⁷³

La farmacocinética de los fármacos analgésicos puede verse afectada por el envejecimiento y se considera que los ancianos son más sensibles a los opiáceos sistémicos¹⁷⁴ y, del mismo modo, existe una correlación positiva entre la edad y la extensión epidural torácica lo que provoca que los pacientes ancianos requieran aproximadamente un 40% menos de solución epidural para alcanzar lo mismos niveles de analgesia.^{175,176}

Ante estos datos, el DHIT debería ser mayor en los pacientes jóvenes y de hecho apreciamos que los pacientes jóvenes refieren más dolor que los de más edad pasadas las 3 primeras horas post-cirugía en el Estudio 1 pero esta relación no alcanza significación estadística en el análisis multivariante y probablemente está en relación con el hecho de que, en general, en los

pacientes de más edad se realizan cirugías menos agresivas y/o de menor duración lo que generaría una menor agresión a nivel muscular y pleural.

En esta misma línea el trabajo del año 2014 de Bunchungmongkol et al.⁸¹ en el que analizan los factores de riesgo para desarrollar DHIT tras cirugía torácica no encuentran diferencias entre la incidencia de DHIT entre mayores y menores de 60 años.

7.4 TRATAMIENTO DEL DHIT

Hasta la fecha, tal como se ha expuesto en la Introducción de esta Tesis, se han evaluado múltiples estrategias para el control del DHIT con resultados variables para cada una de ellas.

Nuestros resultados del estudio 1 coinciden con los de Tan et al.³⁹ al evidenciar que el bloqueo del nervio supraescapular no es efectivo para el control del DHIT ya que al comparar los valores de EVA de los pacientes en los que se realizó bloqueo supraescapular del estudio 1 con los pacientes del grupo placebo del estudio 2, vemos que no hay diferencias en la intensidad del DHIT.

Desconocemos el por qué de la efectividad de la técnica del bloqueo supraescapular en el estudio de Özyuvaci et al.⁹⁴ aunque, tal como ellos citan en su estudio al comentar nuestros resultados del Estudio 1, la infiltración guiada con ecografía en tiempo real podría mejorar la efectividad de la técnica.

Tras revisar exhaustivamente la literatura publicada, nuestra publicación del año 2011 en la que detallamos los resultados del Estudio 1 de este proyecto de investigación⁴¹ es el único estudio que compara el bloqueo del nervio supraescapular con el bloqueo del nervio frénico y muestra claramente la superioridad de este último en el tratamiento del DHIT; tanto en la disminución de su incidencia y severidad como disminuyendo significativamente la necesidad de analgesia de rescate en el postoperatorio de cirugía torácica.

Respecto a la técnica del bloqueo intratorácico del nervio frénico, se ha cuestionado el hecho de que precisa un abordaje quirúrgico y que no es una técnica repetible en caso de necesidad.⁸² Estas dos posibles limitaciones, a nuestro parecer, no son tal ya que según nuestros resultados la infiltración intraoperatoria es suficiente para que no se inicie la cascada de acontecimientos que conducen a la aparición del DHIT y por ello una vez que el efecto del anestésico local termina ya no aparece DHIT con intensidad clínicamente relevante (EVA>3). Algunos autores han optado por el uso de anestésicos locales con vida media más larga que la lidocaína como es el caso de la ropivacaína y esta elección podría ayudar a extender, aún más, la efectividad de la técnica.¹⁰⁰ Con esta misma intención, podría plantearse la infusión continua de anestésico local mediante catéter insertado en la grasa periférica que es una técnica ya validada para disminuir el espacio pleural residual postquirúrgico usando dosis elevadas de bupivacaína o lidocaína y así consiguiendo una parálisis reversible del hemidiafragma intervenido.^{177,178}

Es precisamente esta potencial parálisis del hemidiafragma intervenido la principal preocupación a la hora de aplicar esta técnica, sobretodo en pacientes con funcionalismo pulmonar límite preoperatorio.⁸⁸ A pesar de haberse demostrado por parte de Danelli et, al en 2007 que la infiltración periférica de 10 ml de ropivacaína al 0,2% eran efectivos para el control del DHIT sin ocasionar sin compromiso adicional de la oxigenación¹⁰⁰ y de haber demostrado en el Estudio 1 de nuestro proyecto que los pacientes sometidos a infiltración de la grasa periférica con lidocaína no presentaban mayor incidencia de complicaciones postquirúrgicas, esta preocupación fue la que nos llevó a diseñar el Estudio 2 del proyecto como un ensayo clínico con variables principal y secundaria de seguridad de la técnica usando tanto variables electroneurográficas, de funcionalismo pulmonar medido con espirometría y, finalmente, controlando la incidencia de complicaciones asociadas a la técnica propiamente dichas así como morbimortalidad general post-quirúrgica.

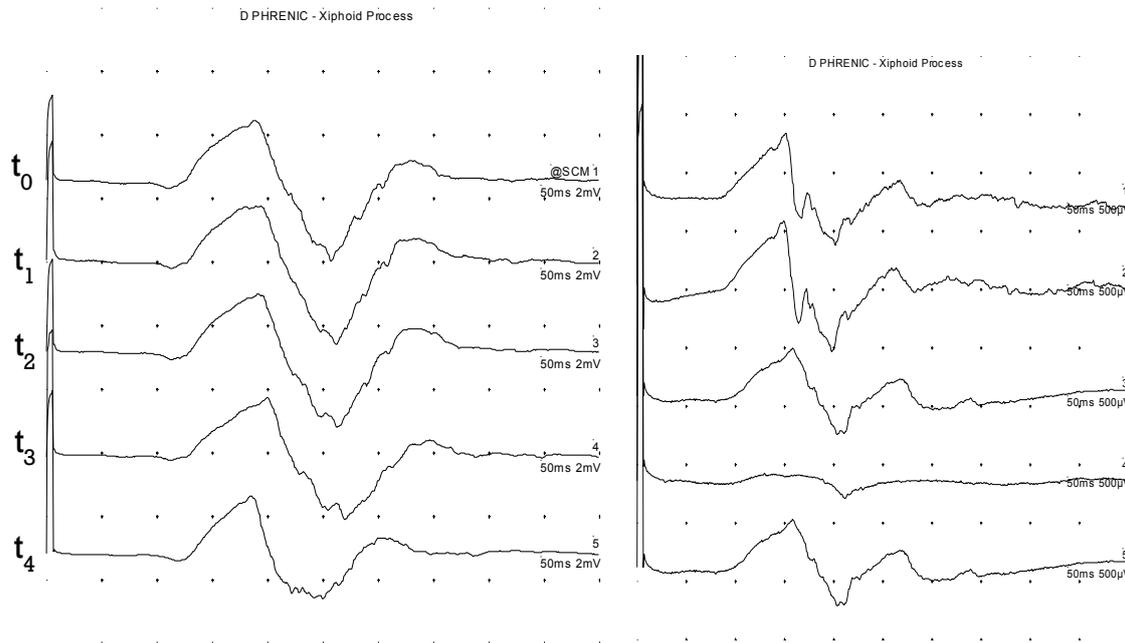
7.5 EVALUACIÓN DE LA REPERCUSIÓN ELECTRONEUROGRÁFICA DE LA INFILTRACIÓN DE LA GRASA PERIFÉRICA CON LIDOCAÍNA.

La técnica de electroneurografía intraoperatoria del nervio frénico empleada en este trabajo ha sido desarrollada específicamente para el mismo y constituye el primer reporte conocido de electroneurografía intraoperatoria directa del nervio frénico. Este hecho es de gran importancia ya que nos ha permitido establecer los valores de normalidad de la medición directa de la conducción nerviosa del nervio frénico.

Tal como se muestra en el apartado de resultados, la conducción nerviosa del nervio frénico muestra un comportamiento diferente entre los dos grupos de estudio; así vemos cómo en el grupo de lidocaína la amplitud del CMAP disminuye de forma significativa respecto al grupo placebo pasados 10 minutos de la infiltración pero muestra una recuperación leve hacia el final de la cirugía y completa pasadas 4-6 horas de la intervención, desapareciendo las diferencias entre los grupos de estudio. Del mismo modo, la latencia del CMAP aumenta a partir de los 10 minutos de la infiltración diferenciándose significativamente del grupo control y se va recuperando progresivamente hasta igualarse de nuevo al final de la intervención lo que se mantiene a las 4-6 horas postIQ.

Este comportamiento se puede ver claramente en la Figura 52 que muestra la diferencia de comportamiento del CMAP del nervio frénico según la sustancia infiltrada en la grasa periférica. A la izquierda (Placebo) se aprecia la estabilidad del registro tanto en latencia como en amplitud en todos los registros. A la derecha (lidocaína) se aprecia una disminución significativa de la amplitud del CMAP a partir de los 5 minutos de la infiltración (t_2) alcanzando la máxima disminución a los 10 minutos (t_3) que desaparece en t_4 (final de la cirugía)

Figura 52. Evolución temporal del registro EMG según el grupo de estudio



Este comportamiento del CMAP en el grupo Lidocaína tiene gran importancia ya que demuestra que la infiltración de la grasa periférica con lidocaína genera una alteración transitoria de la conducción nerviosa pero que ésta desaparece al acabar la intervención con lo que la disminución en incidencia y severidad del DHIT que se consigue durante el postoperatorio inmediato no se acompaña de una alteración electrofisiológica durante el postoperatorio.

7.6 REPERCUSIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

Una vez demostrado que la infiltración con lidocaína de la grasa periférica no genera una disfunción en la conducción nerviosa postquirúrgica queríamos investigar si la contracción muscular del hemidiafragma intervenido y por ende, la funcionalidad respiratoria de los pacientes del grupo lidocaína, se veía afectada por la técnica analgésica.

La mecánica respiratoria se comporta como un conjunto y, de la integridad funcional de todos sus componentes, depende su efectividad en un momento tan crítico como el postoperatorio inmediato de cirugía de resección pulmonar en el que los valores dinámicos respiratorios (FEV_1 y FVC) están por debajo de lo estimado para la cantidad de parénquima pulmonar resecado¹⁷⁹

La funcionalidad del hemidiafragma en el postoperatorio inmediato se puede evaluar mediante radiografía simple, fluoroscopia, ecografía y pruebas funcionales respiratorias (PFR)¹⁸⁰ siendo éstas últimas las que nos aportan mayor información sobre la repercusión funcional respiratoria;¹³⁶ así se sabe que la parálisis diafragmática unilateral genera un patrón restrictivo en las PFR con una disminución del FEV_1 y de la FVC de aproximadamente el 30% y el 25% respectivamente¹⁸¹ y que esta disminución se debe a un mal funcionamiento de la mecánica respiratoria de ambos hemitórax como se ha demostrado en trabajos experimentales con animales¹⁸² y también en humanos en los que el grupo de Elshafie et al. demostraron, mediante el uso de

pletismografía optoelectrónica, un aumento del volumen corriente del 35% en el hemitórax intervenido (plicatura diafragmática) y del 23% en el hemitórax contralateral.¹⁸³

De todo lo expuesto anteriormente, se puede inferir la importancia clínica que tiene la funcionalidad del hemidiafragma del hemitórax intervenido en el postoperatorio inicial de los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar.

Nuestros resultados muestran una mayor incidencia de elevación del hemidiafragma del hemitórax intervenido en el grupo Lidocaína comparado con el grupo Placebo (16,6% vs 9,5%) pero esta diferencia no es significativa y además, hay que ser cautelosos con la interpretación de estos resultados ya que la elevación del hemidiafragma es una medida poco fiable para la valoración del funcionalismo diafragmático tal como demuestran los datos de Chetta et al. que reportan un valor predictivo positivo de sólo el 33% para la Rx simple como técnica diagnóstica de parálisis diafragmática unilateral con una tasa de falsos positivos del 56% y falsos negativos del 10%.¹⁸⁴

Al analizar los datos espirométricos obtenidos, vemos que el comportamiento de ambos grupos de estudio es muy similar sólo hallándose una diferencia significativa en el valor de la FVC_DIF en el análisis multivariante. Este hecho es relevante ya que confirma que la repercusión respiratoria es limitada afectando a la capacidad vital forzada que es un parámetro que nos informa de la capacidad máxima de aire que puede movilizar el paciente; pero no afecta al

FEV₁ que se relaciona con el volumen respiratorio corriente lo que explica que la evolución clínica no muestre diferencias tal como hemos evidenciado en nuestro trabajo. Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo aleatorizado en el que se mide el efecto del bloqueo directo del nervio frénico mediante espirometría post-quirúrgica; la aproximación más parecida que hemos encontrado en la literatura es el trabajo de Woo et al.⁹⁸ en el que concluyen que la infiltración del plexo braquial (y con él el nervio frénico) con 10 ml de ropivacaína 0,25% a nivel interescalénico en pacientes sometidos a lobectomía pulmonar no afecta al funcionalismo respiratorio medido mediante espirometría pre y post-quirúrgica. Sobre este estudio hay que destacar que la primera determinación espirométrica post-quirúrgica se produce a las 24h post cirugía lo que puede hacer que la afectación sobre la capacidad vital forzada (FVC) que nosotros encontramos evidenciamos ya haya desaparecido tal como cabría esperar por la recuperación progresiva de los valores de conducción del CMAP del nervio frénico que ya hemos expuesto.

Finalmente, Elfokery y col.¹⁸⁵ ya en el año 2018, presentan una aproximación más simple a la pregunta de la posible repercusión respiratoria de la infiltración de la grasa periférica con bupivacaína realizando un estudio de flujo espiratorio máximo (peak flow) pre y post-quirúrgico observando una disminución en los valores de flujo espiratorio máximo medidos en el postoperatorio inmediato comparados con los del grupo placebo y los del grupo de infiltración del nervio supraescapular con bupivacaína; pese a ello concluyen que es una técnica clínicamente segura ya que no hayan diferencias en la evolución clínica (estancia y morbimortalidad) de los pacientes.

7.7 SEGURIDAD DE LA TÉCNICA y MORBIMORTALIDAD

No se ha producido ninguna reacción adversa a la infiltración periférica de lidocaína a nivel de la grasa pericárdica en ninguno de los dos estudios del proyecto, lo que confirma la seguridad de la técnica. De hecho la morbilidad postquirúrgica en el estudio 2 es menor en el grupo lidocaína, tanto a nivel global como al contabilizar la necesidad de VMNI postquirúrgica o la aparición de atelectasias pulmonares.

Estos datos concuerdan con los reportados por otros grupos como el de Danelli et al.¹⁵⁷ que no reporta efectos secundarios de la infiltración con ropivacaína a nivel de la grasa periférica y además presenta una estancia postquirúrgica similar entre el grupo de estudio y el grupo control y reporta que los valores postquirúrgicos de paO_2/FiO_2 y de $paCO_2$ no difiere entre los grupos de estudio concluyendo que es una técnica segura desde el punto de vista técnico y respiratorio. En esta misma línea encontramos el trabajo de Scawn et al,⁸² que concluye que la infiltración de la grasa periférica con lidocaína es una técnica segura sin efecto significativo clínico ni gasométrico (medido por la $paCO_2$ postquirúrgica) al compararla con placebo.

Finalmente, queremos destacar que tanto en los dos estudios de este proyecto como de forma repetida en la literatura publicada sobre el tema^{39,97,157,164,185} la infiltración con anestésico local del nervio frénico tanto a nivel de la grasa periférica como a nivel supraescapular comporta una reducción en las necesidades de analgesia postquirúrgica en forma de AINEs y/o mórnicos o derivados lo que comporta un disminución de los efectos indeseables de éstos que hay que tener en cuenta al valorar los beneficios de la técnica anestésica.

7.8 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El hecho de que el segundo estudio de este proyecto haya sido un estudio piloto es, probablemente, la principal limitación del proyecto ya que se han incluido un número reducido de pacientes y este hecho puede limitar la robustez de alguna de sus conclusiones aunque los métodos de análisis estadístico empleados (transformación logarítmica de alguna de las variables a estudio, así como como el análisis uni y multivariante con uso de métodos no paramétricos) subsanan, parcialmente, esta posible limitación.

El hecho de que los pacientes estudiados sean de un único centro hospitalario podría suponer una limitación a la hora de aplicar nuestros hallazgos a poblaciones diferentes de la nuestra; pero por el contrario, es precisamente esta homogeneidad en la metodología empleada y el reducido número de profesionales implicados en la medición y recogida de los datos la que otorga robustez a los resultados obtenidos ya que siguen unos protocolos y metodologías constantes.

Probablemente la mayor fortaleza de este trabajo es haber desarrollado la técnica de electroneurografía directa del nervio frénico lo que nos ha permitido describir los valores de normalidad de la conducción nerviosa del nervio frénico en humanos y además realizar una determinación directa de la repercusión funcional del bloqueo nervioso con lidocaína y con ello de la seguridad de la técnica.

DISCUSIÓN

Finalmente, queremos señalar que los resultados obtenidos se limitan a aquellas cirugías de resección pulmonar mediante toracotomía; actualmente el campo de la cirugía torácica está en evolución con un claro incremento de la cirugía mínimamente invasiva, ya sea mediante cirugía videotoroscópica (VATS) como cirugía asistida por robot (RATS) y, pese a que hay trabajos publicados en los que se reporta una menor incidencia de DHIT en este tipo de cirugías,^{37,81, 186} no se ha realizado aún una validación fehaciente de las técnicas analgésicas para el DHIT en la cirugía torácica mínimamente invasiva.

7.9 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Realizar estudios multicéntricos con grandes poblaciones que nos permitan determinar con exactitud cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de DHIT, averiguar por qué hay pacientes que no responden al bloqueo del nervio frénico y profundizar en las técnicas analgésicas para tratarlo.

Investigar sobre qué anestésico local ofrece los mejores resultados para el control del DHIT. Algunos autores promulgan que la ropivacaína, debido a su mayor potencia anestésica y mayor duración, podría ser superior a la lidocaína o la bupivacaína por su mayor vida media y características farmacocinéticas.¹⁵⁷

Profundizar en el estudio de la analgesia neuromoduladora para el control del DHIT ya que hay algunos trabajos que muestran que la gabapentina, pregabalina y la duloxetina son útiles para su tratamiento.^{187,188} Este hecho se relaciona con la existencia de fibras nerviosas amielínicas tipo C con alto umbral de excitación lo que abre la puerta a técnicas que puedan conseguir un bloqueo sensorial del nervio frénico a nivel cervical mediante TENS o tratamientos selectivos de la conducción mediante fibras nerviosas tipo C.¹⁸⁹

8. APLICABILIDAD, DIFUSIÓN e IMPACTO

8.1 APLICABILIDAD

Este proyecto se ha desarrollado con un carácter eminentemente clínico y por ello su aplicabilidad es grande. Debido a los resultados obtenidos de estos Trabajos, en nuestro Servicio se decidió realizar bloqueo intratorácico con lidocaína a nivel de la grasa periférica en todas las resecciones pulmonares mayores, tanto por toracotomía como por abordajes mínimamente invasivos (VATS, RATS) en nuestro centro.

La técnica de monitorización electromiográfica intraoperatoria del nervio frénico mediante punción directa del hemidiafragma ha sido incorporada a nuestro protocolo de práctica habitual en aquellas resecciones pulmonares y/o de tumoraciones mediastínicas en las que haya riesgo quirúrgico para el nervio frénico con el consiguiente aumento de la seguridad para el paciente.

8.2 DIFUSION

Hasta la fecha se ha realizado difusión de nuestros resultados a nivel nacional e internacional mediante la publicación de los resultados del estudio 1 en la revista *European Journal of Cardiothoracic Surgery* (Anexo 7), presentación del estudio 1 en el congreso Europeo de Cirugía Torácica del año 2010 donde fue uno de los trabajos seleccionados para el premio del “*Young Investigator Award*” de la *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS).¹⁹⁰ Presentación de los resultados del estudio 1 en el Congreso Europeo de Anestesiología del año 2010 y posterior publicación del abstract del trabajo en el *European Journal of Anaesthesiology* (junio 2010).¹⁹¹

Probablemente, gracias a la difusión realizada en el año 2011 del estudio 1 se nos invitó a realizar la ponencia “Analgesia postoperatoria en Cirugía Torácica” en el marco del Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) del año 2011, en la que entre otros aspectos se expuso la técnica y los resultados obtenidos mediante la infiltración con lidocaína de la grasa periférica.

Hasta la fecha , el estudio 2 se ha difundido a nivel internacional en el marco del *6th International Society of Intraoperative Neurophysiology (ISIN) Congress* celebrado en Seúl en el año 2017 en el que se presentó la metodología de electromiografía directa del nervio frénico intraoperatoria desarrollada para este proyecto.

Así mismo, se ha elaborado el artículo *“A new methodology for intraoperative monitoring of the functional integrity of the phrenic nerve during cardiothoracic surgery”* explicando dicha metodología y parte de los resultados del estudio 2 que se encuentra en fase de revisión en la revista *Clinical Neurophysiology*.

Tenemos previsto elaborar un artículo con los resultados del estudio 2 y publicarlo en una revista médica con factor de impacto.

Por último, la publicación de esta Tesis Doctoral en el depósito digital institucional de la UAB ayudará a la difusión de este proyecto.

8.3 IMPACTO

Este trabajo representa el primer estudio en el que se ha valorado de forma global los aspectos de incidencia y seguridad del tratamiento, mediante electroneurografía intraoperatoria del nervio frénico, del DHIT tras cirugía de resección pulmonar.

El principal beneficio esperado ha sido demostrar la seguridad de una técnica anestésica que se ha implementado en nuestro y otros centros, nacionales e internacionales, con lo que la población potencialmente beneficiada por el estudio es muy amplia.

Buena muestra del impacto obtenido con este proyecto, a nivel nacional e internacional, son las múltiples citaciones del artículo que muestra los resultados del primer estudio. Dichas citaciones son de artículos originales, revisiones e incluso capítulos de libros sobre el tema de la anestesia y analgesia en cirugía torácica.

A continuación se detallan las citaciones identificadas hasta mayo 2019:

1. Williams W.H., Heir J.S., Sekhon A.K. Long-Acting Local Anesthetics for Analgesia Following Thoracic Surgery. In: Slinger P. (eds) Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery. Cham. Switzerland. Springer.
2. Blichfeldt-Eckhardt MR, Toft P. Treatment of ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery-time for comparative studies? J Thorac Dis. 2019 Mar;11(Suppl 3):S417-S419.
3. Krishnamoorthy B, Critchley WR, Soon SY, Birla R, Begum Z, Nair J, Devan N, Mohan R, Fildes J, Morris J, Fullwood C, Krysiak P, Malagon I, Shah R. A Randomized Study Comparing the Incidence of Postoperative Pain After Phrenic Nerve Infiltration Vs Nonphrenic Nerve Infiltration During Thoracotomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Dec 7;. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.11.014. [Epub ahead of print]

4. Elfokery BM, Tawfic SA, Abdelrahman AM, Abbas DN, Abdelghaffar IM. Comparative study on the analgesic effect of acute ipsilateral shoulder pain after open thoracotomy between preoperative ultrasound guided suprascapular nerve block (SNB) and intraoperative phrenic nerve infiltration (PNI) in cancer lung patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Mar;30(1):27-31.
5. Blichfeldt-Eckhardt MR, Andersen C, Ørding H, Licht PB, Toft P. Shoulder Pain After Thoracic Surgery: Type and Time Course, a Prospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Feb;31(1):147-151.
6. Yousefshahi F, Predescu O, Colizza M, Asenjo JF. Postthoracotomy Ipsilateral Shoulder Pain: A Literature Review on Characteristics and Treatment. *Pain Res Manag.* 2016;2016:3652726. doi: 10.1155/2016/3652726. Epub 2016 Nov 28. Review.
7. Chang KV, Wu WT, Hung CY, Han DS, Yang RS, Chang CH, Lin CP. Comparative Effectiveness of Suprascapular Nerve Block in the Relief of Acute Post-Operative Shoulder Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician.* 2016 Sep-Oct;19(7):445-56. Review.
8. Blichfeldt-Eckhardt MR, Laursen CB, Berg H, Holm JH, Hansen LN, Ørding H, Andersen C, Licht PB, Toft P. A randomised, controlled, double-blind trial of ultrasound-guided phrenic nerve block to prevent shoulder pain after thoracic surgery. *Anaesthesia.* 2016 Dec;71(12):1441-1448.
9. Chang KV, Hung CY, Wu WT, Han DS, Yang RS, Lin CP. Comparison of the Effectiveness of Suprascapular Nerve Block With Physical Therapy, Placebo, and Intra-Articular Injection in Management of Chronic Shoulder Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Aug;97(8):1366-80.
10. Chang KV, Hung CY, Wang TG, Yang RS, Sun WZ, Lin CP. Ultrasound-Guided Proximal Suprascapular Nerve Block With Radiofrequency Lesioning for Patients With Malignancy-Associated Recalcitrant Shoulder Pain. *J Ultrasound Med.* 2015 Nov;34(11):2099-105.
11. Chan, Chin-Wern Peng, Philip. Suprascapular Nerve Block. In: *Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy.* 2015. Springer.
12. Bunchungmongkol N, Pipanmekaporn T, Paiboonworachat S, Saeteng S, Tantraworasin A. Incidence and risk factors associated with ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Aug;28(4):979-82.

13. Esteban González P, Novoa NM, Varela G. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Post-Thoractomy Ipsilateral Shoulder Pain. A Prospective Randomized Study. *Arch Bronconeumol*. 2015 Dec;51(12):621-6.
14. Ozyuvaci E, Akyol O, Sitalci T, Dübüs T, Topac Og̃lu H, Leblebici H, Ac Ikgöz A. Preoperative ultrasound-guided suprascapular nerve block for postthoracotomy shoulder pain. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013 Jun;74:44-8.
15. Rychlik IJ, Burnside N, McManus K. The phrenic nerve infiltration for ipsilateral shoulder pain. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Mar;41(3):716; author reply 716-7.
16. Dee SW, Kao MJ, Hong CZ, Chou LW, Lew HL. Chronic shoulder pain referred from thymic carcinoma: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:399-403.
17. Kaplowitz J, Papadakos PJ. Acute pain management for video-assisted thoracoscopic surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Apr;26(2):312-21.
18. Chan CW, Peng PW. Suprascapular nerve block: a narrative review. *Reg Anesth Pain Med*. 2011 Jul-Aug;36(4):358-73.

Finalmente, creemos importante realizar una valoración del impacto a nivel de costes: la disminución de consumo de analgesia durante el postoperatorio inicial que proporciona la infiltración de la grasa periférica con lidocaína supone un ahorro para el SNS y, de forma indirecta, la potencial disminución de complicaciones relacionadas con un mal control del dolor postoperatorio (atelectasias, neumonías y otras) suponen un potencial ahorro en recursos al SNS.

9. CONCLUSIONES

1. La incidencia del DHIT es de casi el 90% de los pacientes tras cirugía de resección pulmonar mediante toracotomía. El momento de máxima incidencia e intensidad es en la primera hora post-quirúrgica y disminuye progresivamente, persistiendo en el 48% de los pacientes a las 24 horas post cirugía y en el 15% a las 72 horas.
2. No hemos hallado relación entre la incidencia y/o severidad del DHIT con el sexo, la edad o el IMC del paciente; pero sí una tendencia a que aquellos pacientes con cirugías más complejas (mayor duración y /o más de un drenaje post-quirúrgico) presentaran más DHIT y éste fuera más intenso.
3. El bloqueo del nervio frénico intratorácico con lidocaína es una técnica más eficaz, minimizando la incidencia e intensidad del DHIT, que el bloqueo del nervio supraescapular con bupivacaína. Esta mayor eficacia condiciona una disminución global de la analgesia postquirúrgica requerida por el paciente.
4. El bloqueo del nervio frénico con lidocaína genera un enlentecimiento en la conducción del estímulo nervioso a través del nervio fénico pero no disminuye la amplitud del potencial de acción motor. Esta afectación de la conducción nerviosa es temporal, alcanzando su máxima intensidad a los 10 minutos post-infiltración, y desaparece progresivamente hasta regresar a la normalidad a las 4-6 horas post-infiltración.

CONCLUSIONES

5. El bloqueo del nervio frénico con lidocaína ocasiona una leve alteración respiratoria de tipo restrictivo en el postoperatorio inmediato que se refleja en la obtención de valores de FVC menores a los esperados con valores de FEV₁ conservados a las 4-6 horas post-cirugía.

6. El bloqueo del nervio frénico con lidocaína es una técnica segura, tanto a nivel farmacológico como clínico, con una morbilidad y estancia media hospitalaria similares a la de los pacientes control tratados con placebo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Sep;17(9):566-75.
2. Puig MM, Montes A, Marrugat J. Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Apr;45(4):465-70.
3. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002 Mar;96(3):725-41
4. Merskey H, Bogduk N (eds). *Classification of chronic pain*. 2nd Ed. Seattle: IASP Press; 1994.
5. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al (eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona: MCR; 1995. p. 9-25.
6. *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*. 1986;3:S1-226.
7. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2145-8.
8. Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T, eds. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP Press; 1996. p. 113-21.
9. Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci*. 1999 Aug;20(8):329-37.
10. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993 Oct;55(1):5-54.
11. Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 57-78.
12. Casey KL. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 6;96(14):7668-74.
13. Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En: MJ Cousins, GD Phillips (eds). *Acute pain management*. New York: Churchill Livingstone; 1986. p. 21-48.
14. Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management*. Vol 16. Seattle: IASP Press; 2000. p. 371-86.
15. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1769-72.

16. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Sep;17(9):566-75.
17. Puig MM, Montes A, Marrugat J. Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Apr;45(4):465-70.
18. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002 Mar;96(3):725-41
19. Merskey H, Bogduk N (eds). *Classification of chronic pain*. 2nd Ed. Seattle: IASP Press; 1994.
20. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al (eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona: MCR; 1995. p. 9-25.
21. *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*. 1986;3:S1-226.
22. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2145-8.
23. Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T, eds. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP Press; 1996. p. 113-21.
24. Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci*. 1999 Aug;20(8):329-37.
25. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993 Oct;55(1):5-54.
26. Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 57-78.
27. Casey KL. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 6;96(14):7668-74.
28. Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En: MJ Cousins, GD Phillips (eds). *Acute pain management*. New York: Churchill Livingstone; 1986. p. 21-48.
29. Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management*. Vol 16. Seattle: IASP Press; 2000. p. 371-86.
30. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1769-72.

31. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am.* 2007 Jan;91(1):1-12.
32. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1607-9.
33. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2051-8.
34. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003 Aug;97(2):534-40.
35. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jan;30(1):149-60.
36. Jain S, Datta S. Postoperative pain management. *Chest Surg Clin N Am.* 1997 Nov;7(4):773-99.
37. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology.* 1995 Nov;83(5):1090-4.
38. Bonica JJ. Postoperative pain. En: Bonica JJ. *The management of pain.* Philadelphia: Lea and Febiger; 1990. p. 461-80.
39. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology.* 1994 Sep;81(3):737-59.
40. Kruger M, McRae K. Pain management in cardiothoracic practice. *Surg Clin North Am.* 1999 Apr;79(2):387-400.
41. Jain S, Datta S, Tundis D. Management of chronic post-thoracotomy pain. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;3:191-203.
42. Benedetti C, Bonica JJ, Beluci G. Pathophysiology and therapy of postoperative pain: a review. En: Benedetti C, Chapman CR, Moricca G (eds). *Advances in pain research and therapy.* New York: Raven Press; 1984. p. 373-407.
43. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993 Nov;77(5):1048-56.
44. Cook TM, Riley RH. Analgesia following thoracotomy: a survey of Australian practice. *Anaesth Intensive Care.* 1997 Oct;25(5):520-4.
45. Pavelescu D, Mirea L, Păduraru M, Beuran M, Chiotoroiu A, Grințescu I. The role of multimodal analgesia in the decrease of postoperative surgical stress response in major neoplastic thoraco-abdominal surgery. *Chirurgia.* 2011 Nov-Dec;106(6):723-8.
46. Baidya DK, Khanna P, Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 May;18(5):626-35.
47. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg.* 1997 Jul;85(1):124-9.

48. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients. *Anesthesiology*. 1998 Mar;88(3):688-95.
49. Ochroch EA, Gottschalk A, Augoustides JG, Aukburg SJ, Kaiser LR, Shrager JB. Pain and physical function are similar following axillary, muscle-sparing vs posterolateral thoracotomy. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2664-70.
50. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg*. 2001 Aug;72(2):362-5.
51. Yim AP, Wan S, Lee TW, Arifi AA. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jul;70(1):243-7.
52. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Dowling RD, Burke D, Gavlick J, Perrino MK, Ritter PS, Bowers CM, DeFino J. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 1993 Dec;56(6):1285-9.
53. Burgess FW, Anderson DM, Colonna D, Sborov MJ, Cavanaugh DG. Ipsilateral shoulder pain following thoracic surgery. *Anesthesiology*. 1993 Feb;78(2):365-8.
54. Tan N, Agnew NM, Scawn ND, Pennefather SH, Chester M, Russell GN. Suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with thoracic epidural analgesia: a double-blind comparison of 0.5% bupivacaine and 0.9% saline. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):199-202.
55. Mac TB, Girard F, Chouinard P, Boudreault D, Lafontaine ER, Ruel M, Ferraro P. Acetaminophen decreases early post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain in patients with thoracic epidural analgesia: a double-blind placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005 Aug;19(4):475-8.
56. Martinez-Barenys C, Busquets J, de Castro PE, Garcia-Guasch R, Perez J, Fernandez E, Mesa MA, Astudillo J. Randomized double-blind comparison of phrenic nerve infiltration and suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul;40(1):106-12.
57. Dürrelema N, Massard G. Posterolateral thoracotomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2006 Jan 1;2006(810):mmcts.2005.001453.
58. López-de Castro PE, Clará A, Fernández E. Toracotomía. *Angiología*. 2005 Jan;57(4):313-74.
59. Erkmén ChP, Ducko ChT, Jaklitsch MT. Thoracic Incisions. En: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L (eds). *Adult Chest Surgery*. New York: McGraw-Hill; 2009.
60. Marieb, Elaine N. *Anatomía y fisiología humana*. 9ª Edición. Madrid: Editorial Pearson; 2008.
61. Rouvière H, Delmas A, Delmas V. *Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional*. 11ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2005.

62. Wang J, Li J, Liu G, Deslauriers J. Nerves of the mediastinum. *Thorac Surg Clin*. 2011 May;21(2):239-49, ix.
63. Smith SE, Darling GE. Surface anatomy and surface landmarks for thoracic surgery: Part II. *Thorac Surg Clin*. 2011 May;21(2):139-55, vii.
64. Orozco-Levi M, Gayete A, Rodríguez C, Ramírez-Sarmiento A, Méndez R, Tous F, Vollmer I, Gea J, Molina L. Non-invasive functional evaluation of the reserve in fatigue and the diaphragm structure using transthoracic echography in B and M modes. *Arch Bronconeumol*. 2010 Nov;46(11):571-9.
65. Macklem PT. Muscular weakness and respiratory function. *N Engl J Med*. 1986 Mar 20;314(12):775-6.
66. Loring SH, De Troyer A. Actions of the respiratory muscles. En: Roussos C, Macklem PT, (eds). *The Thorax*. New York: Marcel Dekker; 1986. p.327-49.
67. Epstein SK. An overview of respiratory muscle function. *Clin Chest Med*. 1994 Dec;15(4):619-39.
68. Downey R. Anatomy of the normal diaphragm. *Thorac Surg Clin*. 2011 May;21(2):273-9, ix.
69. Testut L, Latarjet A. *Anatomía Humana*. 9ª Edición. Barcelona: Salvat editores S.A; 1988.
70. Whitelaw WA. Shape and size of the human diaphragm in vivo. *J Appl Physiol* (1985). 1987 Jan;62(1):180-6.
71. Gauthier AP, Verbanck S, Estenne M, Segebarth C, Macklem PT, Paiva M. Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Feb;76(2):495-506.
72. Balkowiec, A., Kukula, K. and Szulczyk, P., Functional classification of afferent phrenic nerve fibers and diaphragmatic receptors in cats, *J. Physiol. (Lond.)*, 483 (1995) 759-768.
73. Jammes Y, Arbogast S, De Troyer A. Response of the rabbit diaphragm to tendon vibration. *Neurosci Lett*. 2000 Aug 25;290(2):85-8.
74. Williams PL, Warwick R, Sdyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*, 37th ed. Philadelphia: WB Saunders;1989.
75. Frazier DT, Revelette WR. Role of phrenic nerve afferents in the control of breathing. *J Appl Physiol*. 1991 Feb;70(2):491-6.
76. Shneerson J. *Disorders of ventilation*. Oxford: Blackwell scientific; 1988.
77. Russell B, Dix DJ, Haller DL, Jacobs-El J. Repair of injured skeletal muscle: a molecular approach. *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Feb;24(2):189-96.
78. Pickering M, Jones JF. The diaphragm: two physiological muscles in one. *J Anat*. 2002 Oct;201(4):305-12.

79. De Troyer A, Estenne M. Functional anatomy of the respiratory muscles. *Clin Chest Med*. 1988 Jun;9(2):175-93.
80. Romaniuk JR, Supinski GS, DiMarco AF. Reflex control of diaphragm activation by thoracic afferents. *J Appl Physiol* (1985). 1993 Jul;75(1):63-9.
81. Nair J, Streeter KA, Turner SMF, Sunshine MD, Bolser DC, Fox EJ, Davenport PW, Fuller DD. Anatomy and physiology of phrenic afferent neurons. *J Neurophysiol*. 2017 Dec 1; 118(6): 2975-90.
82. Petroll WM, Knight H, Rochester DF. Effect of lower rib cage expansion and diaphragm shortening on the zone of apposition. *J Appl Physiol*. 1990 Feb;68(2):484-8.
83. Melissinos CG, Bruce EN, Goldman MD, Elliott E, Mead J. Pattern of diaphragmatic activity during forced expiratory vital capacity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981 Dec;51(6):1515-25.
84. Siafakas NM, Morris AJ, Green M. Thoracoabdominal mechanics during relaxed and forced vital capacity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979 Jul;47(1):38-42.
85. Melissinos CG, Leith D. Pleural pressure in spontaneous and voluntary cough. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1987 Jul;12(suppl):410S.
86. Estenne M, Gorini M. Action of the diaphragm during cough in tetraplegic subjects. *J Appl Physiol*. 1992 Mar;72(3):1074-80.
87. Mead J, Reid MB. Respiratory muscle activity during repeated airflow interruption. *J Appl Physiol* (1985). 1988 Jun;64(6):2314-7.
88. Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax*. 1988 Mar;43(3):170-4.
89. Rendina EA, Ciccone AM. The intercostal space. *Thorac Surg Clin*. 2007 Nov;17(4):491-501.
90. De Troyer A, Kelly S, Macklem PT, Zin WA. Mechanics of intercostal space and actions of external and internal intercostal muscles. *J Clin Invest*. 1985 Mar;75(3):850-7.
91. West JB. *Respiratory physiology - The essentials*. 2nd ed. Buenos Aires: Panamericana; 1981.
92. Goldman MD, Mead J. Mechanical interaction between the diaphragm and rib cage. *J Appl Physiol*. 1973 Aug;35(2):197-204.
93. Mier A. Respiratory muscle weakness. *Respir Med*. 1990 Sep;84(5):351-9.
94. De Troyer A, Estenne M. Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984 Sep;57(3):899-906.

95. Orozco-Levi M, Gea J, Sauleda J, Corominas JM, Minguella J, Aran X, Broquetas JM. Structure of the latissimus dorsi muscle and respiratory function. *J Appl Physiol* (1985). 1995 Mar;78(3):1132-9.
96. Bunchungmongkol N, Pipanmekaporn T, Paiboonworachat S, Saeteng S, Tantraworasin A. Incidence and risk factors associated with ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Aug;28(4):979-82.
97. Scawn ND, Pennefather SH, Soorae A, Wang JY, Russell GN. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia: the influence of phrenic nerve infiltration with lidocaine. *Anesth Analg*. 2001 Aug;93(2):260-4.
98. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*. 1998 Mar;86(3):598-612.
99. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000 Dec 16;321(7275):1493.
100. Misiólek H, Karpe J, Copik M, Marcinkowski A, Jastrzębska A, Szelka A, Czarnożycka A, Długaszek M. Ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery procedures under general and regional anesthesia - a retrospective observational study. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014 Mar;11(1):44-7.
101. Barak M, Ziser A, Katz Y. Thoracic epidural local anesthetics are ineffective in alleviating post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Aug;18(4):458-60.
102. Schneider RF, Villamena PC, Harvey J, Surick BG, Surick IW, Beattie EJ. Lack of efficacy of intrapleural bupivacaine for postoperative analgesia following thoracotomy. *Chest*. 1993 Feb;103(2):414-6.
103. Pennefather SH, Akrofi ME, Kendall JB, Russell GN, Scawn ND. Double-blind comparison of intrapleural saline and 0.25% bupivacaine for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy in patients receiving thoracic epidural analgesia. *Br J Anaesth*. 2005 Feb;94(2):234-8.
104. Broome IJ, Sherry KM, Reilly CS. A combined chest drain and intrapleural catheter for post-thoracotomy pain relief. *Anaesthesia*. 1993 Aug;48(8):724-6.
105. Strømskag KE, Minor B, Steen PA. Side effects and complications related to interpleural analgesia: an update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990 Aug;34(6):473-7.
106. Strømskag KE, Hauge O, Steen PA. Distribution of local anesthetics injected into the interpleural space, studied by computerized tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990 May;34(4):323-6.
107. Bamgbade OA, Dorje P, Adhikary GS. The dual etiology of ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery. *J Clin Anesth*. 2007 Jun;19(4):296-8.

108. Saha S, Brish EL, Lowry AM, Boddu K. In select patients, ipsilateral post-thoracotomy shoulder pain relieved by suprascapular nerve block. *Am J Ther.* 2011 Jul;18(4):309-12.
109. Ozyuvaci E, Akyol O, Sartilci T, Dübüs T, Topac Og̃lu H, Leblebici H, Ac Ikgöz A. Preoperative ultrasound-guided suprascapular nerve block for postthoracotomy shoulder pain. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013 Jun;74:44-8.
110. Ng KP, Chow YF. Brachial plexus block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy. *Anaesth Intensive Care.* 1997 Feb;25(1):74-6.
111. Keith C, Arora H, Kumar PA. Ultrasound-guided interscalene block for postthoracotomy ipsilateral shoulder pain. *J Clin Anesth.* 2008 Nov;20(7): 546-8.
112. Barak M, Iaroshevski D, Poppa E, Ben-Nun A, Katz Y. Low-volume interscalene brachial plexus block for post-thoracotomy shoulder pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Aug;21(4):554-7.
113. Woo JH, Kim YJ, Kim KC, Kim CH, Jun J. The effect of interscalene block on ipsilateral shoulder pain and pulmonary function in patients undergoing lung lobectomy: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun;97(24):e11034.
114. Blichfeldt-Eckhardt MR, Laursen CB, Berg H, Holm JH, Hansen LN, Ørding H, Andersen C, Licht PB, Toft P. A randomised, controlled, double-blind trial of ultrasound-guided phrenic nerve block to prevent shoulder pain after thoracic surgery. *Anaesthesia.* 2016 Dec;71(12):1441-1448.
115. Danelli G, Berti M, Casati A, Bobbio A, Ghisi D, Mele R, Rossini E, Fanelli G. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of infiltrating the phrenic nerve with 0.2%wt/vol ropivacaine. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Jul;24(7):596-601.
116. Noback CR , Strominger NL , Demarest RJ : The human nervous system: introduction and review , 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
117. Guyton AC : Basic neuroscience: anatomy and physiology, 2^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
118. Gartner L.P, Hiatt J.L. Texto y Atlas de Histología. 2^a Ed. Madrid: McGrawn Hill/ Interamericana; 2002.
119. Tortora J.G, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 15^a Ed. Madrid: Ed. Panamericana; 2018.
120. Keynes RD. Ion channels in the nerve-cell membrane. *Sci Am.* 1979 Mar;240(3):126-32, 134-5.
121. Matthews GG. Cellular Physiology of Nerve and Muscle.4Th Edition. Malden MA: Blackwell Science; 2003.
122. Covino, B. G., and Helen G Vassallo. Local Anesthetics : Mechanisms of Action and Clinical Use. New York (N.Y.): Grune and Stratton; 1976.

123. De Jong RH , Wagman IH. Physiological mechanisms of peripheral nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology*. 1963 Feb;24(2):684-727.
124. Strichartz GR , Ritchie JM. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues . En: Strichartz GR, editor. *Local anesthetics*. New York: Springer-Verlag; 1987.
125. Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 1990 Apr;72(4):711-34.
126. Ritchie JM. Mechanism of action of local anaesthetic agents and biotoxins. *Br J Anaesth*. 1975 Feb;47 suppl:191-8.
127. Pallasch TJ. *Dent Drug Serv Newsletter*. 1983;4-25.
128. Malamed, S.F. *Handbook of local anesthesia*. 6th Ed. Barcelona: Elsevier S.L; 2013.
129. Noback CR , Demarest RJ. *The human nervous system: basic principles of neurobiology* . 3^a Ed. New York: McGraw- Hill; 1981.
130. De Jong RH. *Local anesthetics*. 2^a Ed. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1977. p. 66-68 .
131. Cohen S, Burns R. *Pathways of the Pulp*, 8th Ed. St. Louis: Mosby; 2002.
132. Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecke DE. *Principles and Practices of Anesthesiology*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1993. p. 827–45.
133. Rochester DF. Respiratory effects of respiratory muscle weakness and atrophy. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Nov;134(5):1083-6.
134. NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Aug;142(2):474-80.
135. Wilcox PG, Pardy RL. Diaphragmatic weakness and paralysis. *Lung*. 1989;167(6):323-41.
136. Grassino A. Determinants of respiratory muscle failure. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Nov;134(5):1091-3.
137. Gallagher CG, Hof VI, Younes M. Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern. *J Appl Physiol* (1985). 1985 Oct;59(4):1152-8.
138. Davis J, Goldman M, Loh L, Casson M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med*. 1976 Jan;45(177):87-100.
139. Cohen CA, Zagalbaum G, Gross D, Roussos C, Macklem PT. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. *Am J Med*. 1982 Sep;73(3):308-16.
140. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Apr;137(4):877-83.

141. Lisboa C, Paré PD, Pertuzé J, Contreras G, Moreno R, Guillemi S, Cruz E. Inspiratory muscle function in unilateral diaphragmatic paralysis. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Sep;134(3):488-92.
142. Chetta A, Rehman AK, Moxham J, Carr DH, Polkey MI. Chest radiography cannot predict diaphragm function. *Respir Med.* 2005 Jan;99(1):39-44.
143. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 May;155(5):1570-4.
144. Lloyd T, Tang YM, Benson MD, King S. Diaphragmatic paralysis: the use of M mode ultrasound for diagnosis in adults. *Spinal Cord.* 2006 Aug;44(8):505-8.
145. Orozco-Levi M, Gayete A, Rodríguez C, Ramírez-Sarmiento A, Méndez R, Tous F, Vollmer I, Gea J, Molina L. [Non-invasive functional evaluation of the reserve in fatigue and the diaphragm structure using transthoracic echography in B and M modes]. *Arch Bronconeumol.* 2010 Nov;46(11):571-9.
146. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax.* 1983 Aug;38(8):616-23.
147. Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest.* 1985 Jul;79(3):267-71.
148. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, Gajdos P, Raphaël JC. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Jan;82(1):123-8.
149. Ruiz N, Buisán F. Insuficiencia respiratoria perioperatoria en cirugía torácica: actitud inicial. En: Moreno R, Ramasco F. editores. *Manual de anestesia y medicina perioperatoria en cirugía torácica.* 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2017. p. 443-50.
150. Gal TJ, Goldberg SK. Relationship between respiratory muscle strength and vital capacity during partial curarization in awake subjects. *Anesthesiology.* 1981 Feb;54(2):141-7.
151. Ko MA, Darling GE. Acquired paralysis of the diaphragm. *Thorac Surg Clin.* 2009 Nov;19(4):501-10.
152. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 15;166(4):518-624.
153. Kumar N, Folger WN, Bolton CF. Dyspnea as the predominant manifestation of bilateral phrenic neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 2004 Dec;79(12):1563-5.
154. Ciccolella DE, Daly BD, Celli BR. Improved diaphragmatic function after surgical plication for unilateral diaphragmatic paralysis. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Sep;146(3):797-9.
155. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrative review: ventilator-induced respiratory muscle weakness. *Ann Intern Med.* 2010 Aug 17;153(4):240-5.

156. Bottiger BA, Esper SA, Stafford-Smith M. Pain management strategies for thoracotomy and thoracic pain syndromes. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Mar;18(1):45-56.
157. Las Cifras del Cáncer en España 2017 (Sociedad Española de Oncología Médica). Depósito Legal: M-2172-2017 Disponible en: <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>
158. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51.
159. Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, Bolejack V, Crowley J, Shemanski L, Kennedy C, Krasnik M, Peake M, Rami-Porta R. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Methodology and Validation Used in the Development of Proposals for Revision of the Stage Classification of NSCLC in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Sep;11(9):1433-46.
160. European Society of Thoracic Surgeons Database report silver book 2011. Available online: [http://www.ests.org/documents/ PDF/Database silver book 2011](http://www.ests.org/documents/PDF/Database%20silver%20book%202011).
161. Salati M, Brunelli A, Decaluwe H, Szanto Z, Dahan M, Varela G, Falcoz PE. Report from the European Society of Thoracic Surgeons Database 2017: patterns of care and perioperative outcomes of surgery for malignant lung neoplasm. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Dec 1;52(6):1041-1048.
162. Shields T.W. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
163. Kaiser L.R. *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
164. Ivanovic J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Threader J, Villeneuve PJ, Ramsay T, Maziak DE, Gilbert S, Shamji FM, Sundaresan RS, Seely AJ. Evaluating the reliability and reproducibility of the Ottawa Thoracic Morbidity and Mortality classification system. *Ann Thorac Surg*. 2011 Feb;91(2):387-93.
165. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
166. Chen R, Collins S, Remtulla H, Parkes A, Bolton CF. Phrenic nerve conduction study in normal subjects. *Muscle Nerve*. 1995 Mar;18(3):330-5.
167. Resman-Gaspersc A, Podnar S. Phrenic nerve conduction studies: technical aspects and normative data. *Muscle Nerve*. 2008 Jan;37(1):36-41.

168. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruyscher D, Goldman L. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jul;36(1):181-4.
169. Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1975;57:39-45.
170. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319-38.
171. Kostreva DR, Pontus SP. Pericardial mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol.* 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1836-46.
172. Danelli G, Berti M, Casati A, Bobbio A, Ghisi D, Mele R, Rossini E, Fanelli G. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of infiltrating the phrenic nerve with 0.2%wt/vol ropivacaine. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Jul;24(7):596-601.
173. Bamgbade OA, Dorje P, Adhikary GS. The dual etiology of ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery. *J Clin Anesth.* 2007 Jun;19(4):296-8.
174. Mark JB, Brodsky JB. Ipsilateral shoulder pain following thoracic operations. *Anesthesiology.* 1993 Jul;79(1):192.
175. Kostreva DR, Pontus SP. Hepatic vein, hepatic parenchymal, and inferior vena caval mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol.* 1993 Jul;265(1 Pt 1):G15-20.
176. Ruch TC. Visceral sensation and referred pain. En: Fulton JF, ed. *Howell's textbook of physiology.* 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1946. p. 385–401.
177. Bussieres J, St-Pierre A, Soucy J. Postthoracotomy/scopy shoulder pain: preliminary study. *Canadian Anesthesiologists Society Annual Meeting*, 22– 26 June 2007, Calgary; Poster 44420.
178. Ohmori A, Iranami H, Fujii K, Yamazaki A, Doko Y. Myofascial involvement of supra- and infraspinatus muscles contributes to ipsilateral shoulder pain after muscle-sparing thoracotomy and video-assisted thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Dec;27(6):1310-4.
179. Blichfeldt-Eckhardt MR, Andersen C, Ørding H, Licht PB, Toft P. Shoulder Pain After Thoracic Surgery: Type and Time Course, a Prospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Feb;31(1):147-151.
180. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology.* 2006 Mar;104(3):594-600.

181. Savage C, McQuitty C, Wang D, Zwischenberger JB. Postthoracotomy pain management. *Chest Surg Clin N Am*. 2002 May;12(2):251-63.
182. Koehler RP, Keenan RJ. Management of postthoracotomy pain: acute and chronic. *Thorac Surg Clin*. 2006 Aug;16(3):287-97.
183. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*. 1998 Mar;86(3):598-612.
184. Guinard JP, Mavrocordatos P, Chiolero R, Carpenter RL. A randomized comparison of intravenous versus lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1108-15.
185. Hurley RW, Adams MC. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):309-17.
186. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998 Feb;74(2-3):181-7.
187. Pickering G, Jourdan D, Eschalier A, Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology*. 2002 Mar-Apr;48(2):112-8.
188. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009 Sep;111(3):657-77.
189. Bellville JW, Forrest WH Jr, Miller E, Brown BW Jr. Influence of age on pain relief from analgesics. A study of postoperative patients. *JAMA*. 1971 Sep 27;217(13):1835-41.
190. Yokoyama M, Hanazaki M, Fujii H, Mizobuchi S, Nakatsuka H, Takahashi T, Matsumi M, Takeuchi M, Morita K. Correlation between the distribution of contrast medium and the extent of blockade during epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 2004 Jun;100(6):1504-10.
191. Hirabayashi Y, Shimizu R. Effect of age on extradural dose requirement in thoracic extradural anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993 Sep;71(3):445-6.
192. Clavero JM, Cheyre JE, Solovera ME, Aparicio RP. Transient diaphragmatic paralysis by continuous para-phrenic infusion of bupivacaine: a novel technique for the management of residual spaces. *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar;83(3):1216-8.
193. Carboni GL, Vogt A, Küster JR, Berg P, Wagnetz D, Schmid RA, Dutly AE. Reduction of airspace after lung resection through controlled paralysis of the diaphragm. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Feb;33(2):272-5.
194. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Marasco R, Jiménez MF, Sciarra V, Aranda JL, Gatani T. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Oct;30(4):644-8.

195. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med.* 2001 Jun;20(6):597-604.
196. Qureshi A. Diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009 Jun;30(3):315-20.
197. Takeda S, Nakahara K, Fujii Y, Miyoshi S, Mizuta T, Minami M, Matsuda H. [Effects of diaphragm plication for phrenic nerve paralysis on respiratory mechanics and diaphragm function]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1991 Sep;92(9):1367-70.
198. Elshafie G, Acosta J, Aliverti A, Bradley A, Kumar P, Rajesh P, Naidu B. Chest wall mechanics before and after diaphragm plication. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Feb 2;11:25.
199. Chetta A, Rehman AK, Moxham J, Carr DH, Polkey MI. Chest radiography cannot predict diaphragm function. *Respir Med.* 2005 Jan;99(1):39-44.
200. Elfokery BM, Tawfic SA, Abdelrahman AM, Abbas DN, Abdelghaffar IM. Comparative study on the analgesic effect of acute ipsilateral shoulder pain after open thoracotomy between preoperative ultrasound guided suprascapular nerve block (SNB) and intraoperative phrenic nerve infiltration (PNI) in cancer lung patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018 Mar;30(1):27-31.
201. MacDougall P. Postthoracotomy shoulder pain: diagnosis and management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Feb;21(1):12-5.
202. Valadan M, Banifatemi S, Yousefshahi F. Preoperative Gabapentin to Prevent Postoperative Shoulder Pain After Laparoscopic Ovarian Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2015 Dec;5(6):e31524.
203. Imai Y, Imai K, Kimura T, Horiguchi T, Goyagi T, Saito H, Sato Y, Motoyama S, Nishikawa T, Minamiya Y. Evaluation of postoperative pregabalin for attenuation of postoperative shoulder pain after thoracotomy in patients with lung cancer, a preliminary result. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;63(2):99-104.
204. Morélot-Panzini C, Le Pimpec-Barthes F, Menegaux F, Gonzalez-Bermejo J, Similowski T. Referred shoulder pain (C4 dermatome) can adversely impact diaphragm pacing with intramuscular electrodes. *Eur Respir J.* 2015 Jun;45(6):1751-4.
205. Martinez-Barenys C, Busquets J, Lopez de Castro P, Garcia-Guasch R, Perez J, Fernandez E, Mesa M, Astudillo J. Randomized double-blind comparison of phrenic nerve infiltration and suprascapular nerve blockade for ipsilateral shoulder and thoracotomy pain after thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Aug;11(S1):59-62.
206. Garcia-Guasch R, Martinez-Barenys C, Busquets J, Flo A, Martí A. Comparison of phrenic nerve infiltration and suprascapular nerve blockade for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy in patients receiving thoracic epidural analgesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Jun; 27(47):219-220.

11. ANEXOS

11.1 ANEXO 1. - PROTOCOLO DOLOR SEVERO CIRUGÍA TORÁCICA

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT: CDD-PM-001</p>	<p>Revisió: 08 Pàgina núm. 2 de 4 Data última revisió: 16/06/2018</p>
<p>PROTOCOL DE PAUTES ANALGÈSIQUES EN CIRURGIA TORÀCICA</p>		

QUA-IM004.Rev.01

DOLOR INTENS i MODERAT- INTENS en CTO

(Toracotomies: postero-lateral, post amiotòmica +/- secció costal, axil.lar, anterior)

PCA epidural (bupivacaïna+/-fentanil) o PCA intravenosa (morfina) o elastómer paravertebral (bupivacaïna)
+
Dexketoprofè 50mg/8h (<70 anys) o 50mg/12h (>70 anys o IR lleu) via iv

**** Rescat: metamizol iv. si dolor**

***** Si dintre de les primeres 48h existeix algun problema amb analgèsia peridural/paravertebral canviar a PCA morfina iv**

↓ 48 h (09h del 3er dia post IQ)

Metamizol 2g/6h iv. + morfina 5mg/6h sc. alterns

**** Rescat: dexketoprofè 50mg iv**

↓ 24 h

Metamizol 2g/8h iv + Paracetamol 1g/8h iv alterns

**** Rescat: morfina 3 mg sc. si dolor**

↓ 24 h

Metamizol 2g/6h vo. + paracetamol 1g/6h vo. alterns

↓ 24 h

Paracetamol 325mg/ tramadol 37,5mg (Zaldiar®,Pazital®,Pontalsic®/8h) vo

- ▲ Al·lèrgia AINE, asma, ulcus: Substituir dexketoprofè per paracetamol 1g/6h iv
- ▲ Rescat: Substituir metamizol per tramadol iv o 4mg de morfina iv i avisar al Servei d'Anestèsia
- ▲ Hepatopaties: No sobrepassar els 2g/dia de paracetamol o substituir paracetamol per metamizol

11.2 ANEXO 2. – HOJA RECOGIDA DATOS ESTUDIO 1

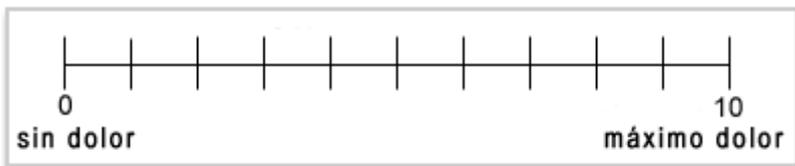
DATOS SOBRE EL DOLOR DE HOMBRO IPSILATERAL POSTORACOTOMÍA.

PREOPERATORIO:

Valoración del grado basal de dolor de hombro ipsilateral a la cirugía mediante:

E.V.A:

0 mm= no dolor, hasta 10 mm= peor dolor imaginable.



Escala verbal

- 0= no dolor
- 1= poco dolor
- 2= dolor moderado
- 3= dolor intenso
- 4= dolor insoportable

basal: EVA: _____ mm.

Escala verbal: 0= no dolor
1= poco dolor
2= dolor moderado
3= dolor intenso
4= dolor insoportable

INTRAOPERATORIO:

Nº de paciente:

Edad: _____ años. Peso _____ Kg. Talla _____ . IMC (Kg/m²) _____.

ASA: I / II / III / IV.

Sexo: H / M

Tipo de intervención quirúrgica: _____

Duración de la cirugía: _____ min.

Resección del bronquio principal: SI / NO

Presencia de drenajes torácicos: SI / NO

Tipo de resección: muscular / costal

*Incidencias durante la técnica quirúrgica o anestésica:

POSTOPERATORIO:

En reanimación:

Valoración del bloqueo metamérico epidural mediante técnica del prinpick o cambio de temperatura: Bloqueo adecuado: SI / NO

Valoración del grado de dolor de hombro ipsilateral postoracotomía:

1ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

2ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

3ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

4ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

5ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

6ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

12ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

24ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

Necesidad de administración de anestésico local por el catéter epidural: SI / NO

Nº de rescates analgésicos precisados durante las primeras 24 horas: _____

Fármacos analgésicos de rescate administrados según prescripción facultativa:

Incidencias durante el postoperatorio en reanimación:

En planta de cirugía torácica:

72ª hora: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

Día de alta hospitalaria: E.V.A: _____
Escala verbal: _____

Identificar día de alta en relación al día de postoperatorio: _____ ° día.

Fármacos administrados por dolor de hombro ipsilateral postoracotomía:

Incidencias:

11.3 ANEXO 3. – CERTIFICADO APROBACIÓN CEIC HUGTIIP ESTUDIO 1.



Germans Trias i Pujol
Hospital



Institut Català
de la Salut

Comitè Ètic d'Investigació Clínica

Cria. De Canyet, s/n
08916 Badalona
Tel. 93-497.89.56
Fax 93-497.89.74
E-mail: ceic.germanstrias@gencat.net

INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

El Dr. Joan Costa Pagès, Vice-president del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta dels Serveis Anestesiologia-Reanimació i Cirurgia Toràcica de l'Hospital per tal que sigui realitzat l'estudi observacional codi de protocol DHIPT1 titulat:

“Control del dolor de hombro ipsilateral postoracotomia mediante infiltración del nervio frénico comparado con el bloqueo del nervio supraescapular.” (Versió: 06/11/2008)

Full d'Informació al Pacient i Consentiment Informat (Versió: no hi consta)

i considera que:

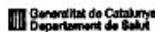
Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i estan justificats els riscos i molèsties previsibles per al subjecte.

El procediment per obtenir el consentiment informat i el pla de reclutament de subjectes previst són adequats.

La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són adequats per portar a terme l'estudi.

I que aquest Comitè accepta que l'esmentat estudi sigui realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol pel Dr. J. Busquets Bonet del Servei d'ANESTESIOLÒGIA I REANIMACIÓ i pel Dr. C. Martínez Barenys del Servei de CIRURGIA TORÀCICA com a investigadors principals.

Signat a Badalona a 7 de novembre de 2008



 Germans Trias i Pujol
 Hospital
 Institut Català de la Salut
 Comitè d'Ètica de la Investigació

Dr. Joan Costa Pagès

Ref. CEIC: EO-08-013

11.4 ANEXO 4. – CERTIFICADO APROBACION CEIC HUGTiP ESTUDIO 2.



DICTAMEN DEL COMITÈ DE ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

Dra. Pilar Giner Boya, Presidenta del Comitè Ètic de Investigació Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado la propuesta del promotor Dr. C. Martínez Barenys (Servei Cirurgia Toràctica – Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) para que se realice el ensayo clínico, titulado “Ensayo clínico piloto para la evaluación de la afectación funcional del nervio frénico secundaria a la infiltración de la grasa periférica con lidocaína vs suero fisiológico.” (Versión 2: 19/03/2015)

Código de protocolo del promotor: NF001,

Nº EudraCT: 2014-005062-30

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión, 2 (19/03/2015)

y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos, y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comitè acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol por el Dr. C. Martínez Barenys como investigador principal.

Lo que firmo en Badalona, a 10 de abril de 2015



Fdo.: Dra. Pilar Giner Boya
Presidenta del Comitè Ètic de Investigació Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Nº REF: AC-13-110

11.5 ANEXO 5. – AUTORIZACIÓN AEMPS. ESTUDIO 2.

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

DESTINATARIO

University Hospital Germans Trias i Pujol
Crta. Canyet s/n
08916 Badalona /Barcelona (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO N° EUDRACT 2014-005062-30

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado **ENSAYO CLINICO PILOTO PARA LA EVALUACIÓN DE LA AFECTACION FUNCIONAL DEL NERVIO FRÉNICO SECUNDARIA A LA INFILTRACION DE LA GRASA PERIFRÉNICA CON LIDOCAINA vs SUERO FISIOLÓGICO**, N° EudraCT: 2014-005062-30.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 02/06/2015

Localizador: 47928LR194

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043



Referencia: MUH/CLIN

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EUDRACT 2014-005062-30

DESTINATARIO: University Hospital Germans Trias i Pujol
Crta. Canyet s/n
08916 Badalona /Barcelona (España)

Vista la solicitud formulada por **University Hospital Germans Trias i Pujol** para la realización del ensayo clínico número **2014-005062-30**, titulado **ENSAYO CLINICO PILOTO PARA LA EVALUACIÓN DE LA AFECTACION FUNCIONAL DEL NERVIIO FRÉNICICO SECUNDARIA A LA INFILTRACION DE LA GRASA PERIFRÉNICA CON LIDOCAINA vs SUERO FISIOLÓGICO**, código de protocolo del promotor **NF001**, cuyo promotor es **University Hospital Germans Trias i Pujol** se emite resolución a tenor de los siguientes:

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha **31/03/2015**, solicita la autorización de este ensayo clínico.
SEGUNDO: Con fecha **04/05/2015** se envió validación e inicio del trámite de evaluación.

A estos antecedentes de hecho les es de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO

Único.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Localizador: 47923LR134
Fecha de la firma: 02/06/2015

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2014-005062-30.

OBSERVACIONES

Deberán comunicar al Comité Ético de Investigación Clínica, la versión de los documentos aprobados por la AEMPS

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D^{ña}. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Localizador: 47929LR134
Fecha de la firma: 02/06/2015	

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

11.6 ANEXO 6. – HOJA DE INFORMACIÓN y CONSENTIMIENTO INFORMADO. ESTUDIO 2.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
ESTUDIO NF001 Versión 2 de 19 de Marzo de 2015

1

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

ENSAYO CLINICO PILOTO PARA LA EVALUACIÓN DE LA AFECTACION FUNCIONAL DEL NERVIIO FRÉNICICO SECUNDARIA A LA INFILTRACION DE LA GRASA PERIFRÉNICA CON LIDOCAINA vs SUERO FISIOLÓGICO.

(Código: NF001, Versión 2, 19 de marzo de 2015. Nº EudraCT 2014-005062-30)

Promotor: Carlos Martínez Barennys. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Investigador principal: Carlos Martínez Barennys. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Germans Trias i Pujol, y también por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se produzca ningún tipo de perjuicio para usted. Si decide no participar o se retira del estudio antes de la infiltración será tratado con el método habitual (con infiltración de lidocaína).

INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La cirugía para la resección pulmonar requiere que usted esté colocado de lado sobre el hemitórax contrario al que vamos a intervenir. A pesar de la cuidadosa colocación, de una técnica quirúrgica cuidadosa y del uso, actualmente casi generalizado de técnicas de analgesia postoperatoria mediante múltiples técnicas combinadas, entre un 75-85% de los pacientes según las series, refiere dolor a nivel del hombro del lado intervenido. Este dolor es de difícil control a pesar de la administración de antiinflamatorios no esteroideos, opioides intravenosos o incremento de la perfusión epidural, con el aumento de efectos adversos asociados a todos ellos.

Por ello, en 2008, nuestro Grupo realizó un ensayo clínico aleatorizado que demostró que la infiltración de la grasa que hay alrededor del pericardio (bolsa que envuelve al corazón) con anestésico local (lidocaína 2%) era útil disminuyendo la incidencia e intensidad de dicho dolor postquirúrgico.

Esta técnica es segura, está exenta de morbilidad y forma parte del protocolo quirúrgico de todos los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar en nuestro centro desde el año 2012 pero no hemos podido determinar, aún, si dicha infiltración origina alguna alteración funcional sobre el nervio frénico del hemitórax intervenido y es por ello que diseñamos el presente estudio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Durante la realización del estudio se realizarán diversas técnicas al participante:

1. Infiltración de 10cc de lidocaína 2% o suero fisiológico en la grasa perifrénica

Usted será asignado al azar (proceso de aleatorización) a uno u otro grupo de estudio (Grupo de infiltración de la grasa perifrénica con lidocaína / Grupo de infiltración de la grasa perifrénica con placebo (suero fisiológico))

La técnica de infiltración es idéntica en los dos grupos y consiste en que el cirujano una vez ha alcanzado la cavidad intartorácica infiltra la grasa que hay sobre el pericardio con lidocaína o suero fisiológico según el grupo al que usted haya sido asignado, sin que sepa qué producto le ha tocado. La técnica es similar a la que se realiza para "pinchar" un medicamento de forma intramuscular a nivel del glúteo (nalga) y que, tal vez, usted ya conoce.

2. Electroneurografía motora intra y postoperatoria

La electroneurografía motora es una técnica que permite conocer el grado de contracción de un músculo y la función de un determinado nervio mediante la emisión de pequeños estímulos eléctricos sobre la superficie del cuerpo. Para su realización el personal médico le colocará unos pequeños cables en el tórax enganchados a la piel mediante unos adhesivos de plástico. Todas, excepto una, de las determinaciones electroneurográficas se realizarán cuando usted esté anestesiado con lo que no será consciente de las mismas y la última se hará durante su estancia en la Unidad de Reanimación pasadas unas 4-6 horas de la intervención.

3. Espirometría simple

Consiste en determinar el volumen de aire que usted expulsa de forma forzada. Esta prueba es la misma que usted ha realizado durante la evaluación prequirúrgica de las últimas semanas ("prueba de soplar") pero la que deberá realizar para el estudio es más simple que la que usted ya ha realizado y se puede realizar en la cama tomándole sólo unos pocos segundos-minutos para realizarla a las 4-6 horas post-intervención.

4. Determinación del dolor de hombro y a nivel de la incisión quirúrgica: se le evaluará respecto la intensidad del dolor en ambas localizaciones a los 30 minutos, y a las horas 1, 2, 4, 6, 12 y 24 tras la cirugía mediante un simple cuestionario. Este control estricto de su sintomatología nos permite ajustar aún más si cabe la cantidad y tipo de analgesia que precisa para hacer que su postoperatorio sea lo más cómodo posible.

RIESGOS POTENCIALES Y MOLESTIAS

La infiltración de la grasa perifrénica es una técnica segura que realiza el cirujano durante la intervención y que no le comportará ninguna molestia ya que en ese momento usted se encuentra bajo anestesia general. Nuestro equipo quirúrgico cuenta con amplia experiencia en la realización de dicha técnica ya que forma parte del protocolo quirúrgico habitual desde el año 2012. Las complicaciones descritas son por fallos de la propia técnica como la infiltración en la cavidad del corazón que puede generar arritmias y lesión del nervio frénico en caso de infiltración del mismo nervio.

La lidocaína es un anestésico local ampliamente estudiado y que se usa desde hace muchos años en nuestro entorno. Su uso para bloqueos nerviosos como el que se realiza al infiltrar la grasa perifrénica es seguro y ha sido validado por nuestro grupo y otros grupos a nivel internacional. Los principales riesgos están relacionados con los efectos adversos propios de los anestésicos, que podrían ser las reacciones alérgicas y las alteraciones del ritmo del corazón o arritmias (las más graves).

La infiltración de la grasa periférica con suero fisiológico es segura tanto por la técnica empleada que no difiere de la que usamos para infiltrar con lidocaína, como por la composición del suero fisiológico que está compuesto por agua y sales de similares características a la de los fluidos corporales sin actividad química o medicamentosa alguna.

La electroneurografía motora es una técnica inocua sin riesgos para usted ya que los voltajes usados para la determinación de la función motora nerviosa son mínimos y ampliamente estudiados y validados en múltiples estudios nacionales e internacionales. La determinación electroneurográfica postoperatoria es igualmente segura pero puede suponerle un ligero discomfort momentáneo (menos de un segundo) debido a la contracción muscular diafragmática secundaria al impulso eléctrico inducido.

La Espirometría postoperatoria es una técnica inocua sin potenciales riesgos que usted ya ha realizado durante el pre-operatorio (pruebas de función respiratoria)

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este es un proyecto de investigación para comprobar si la infiltración de la grasa con un anestésico local que mejora el dolor por cirugía, puede o no generar una alteración transitoria del movimiento del diafragma. Al final del estudio lo sabremos.

Su participación nos permite ahondar en el conocimiento sobre la fisiopatología, tratamiento y evolución del dolor de hombro ipsilateral post-toracotomía lo que supondrá una mejora en el manejo que hacemos del mismo en futuros pacientes afectados de una neoplasia pulmonar como la que usted padece.

CONFIDENCIALIDAD

La información resultante de este estudio se remitirá al Promotor con un sistema de códigos que preservará su identidad, ajustándose a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal (LOPD), de acuerdo con la cual usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, a fin de hacerlo, se puede dirigir a su médico del estudio.

Puede tener la seguridad de que los datos de su Historia Clínica serán tratados con la más rigurosa confidencialidad y que su identidad permanecerá en el anonimato. Sólo el médico del estudio y los colaboradores podrán relacionar estos datos con usted y su identidad no será revelada a ninguna persona, aunque hay excepciones, en caso de una urgencia médica o requerimiento legal tendrán acceso a la historia clínica aquellos representantes autorizados por el Promotor o el Comité Ético correspondientes, de manera que puedan comprobar los datos. Su identidad será confidencial en caso de que se llegue a publicar algún resultado de este estudio.

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de hacérselo saber a los miembros del equipo investigador.

En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas que pudieran haberle surgido decida participar, deberá firmar una copia del "modelo de consentimiento informado del participante", que se encuentra en la siguiente hoja (4).

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE

**ENSAYO CLINICO PILOTO PARA LA EVALUACIÓN DE LA AFECTACION
FUNCIONAL DEL NERVIIO FRÉNICO SECUNDARIA A LA INFILTRACION DE
LA GRASA PERIFRÉNICA CON LIDOCAINA vs SUERO FISIOLÓGICO.**

(Código: NF001, Versión 2, 19 de marzo de 2015. N° EudraCT 2014-005062-30)

Yo, _____
(Nombre y Apellidos del Participante)

-He leído la hoja de información que se me ha entregado.

-He podido hacer preguntas sobre el estudio.

-He recibido información suficiente sobre el estudio.

-He hablado con _____
(Nombre del Investigador/Médico)

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que repercuta mi cuidado clínico.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información.

(Firma del participante)

(Firma del Investigador)

Fecha: __de _____de 201__

Fecha: __de _____de 201__

11.7 ANEXO 7. – RANDOMIZED DOUBLE-BLIND COMPARISON OF PHRENIC NERVE INFILTRATION AND SUPRASCAPULAR NERVE BLOCK FOR IPSILATERAL SHOULDER PAIN AFTER THORACIC SURGERY.



European Journal of Cardio-thoracic Surgery 40 (2011) 106–112

EUROPEAN JOURNAL OF
CARDIO-THORACIC
SURGERY

www.elsevier.com/locate/ejcts

Randomized double-blind comparison of phrenic nerve infiltration and suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery[☆]

Carlos Martínez-Barenys^{a,c,*}, Jordi Busquets^b, Pedro E. Lopez de Castro^a,
Roser García-Guasch^b, Javier Pérez^a, Esther Fernández^a, Miguel A. Mesa^a, Julio Astudillo^a

^aThoracic Surgery Department, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^bAnesthesiology Department, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^cUniversitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain

Received 25 May 2010; received in revised form 26 September 2010; accepted 11 October 2010; Available online 8 December 2010

Abstract

Objective: Despite the use of thoracic epidural analgesia, a constant severe ache occurs in the ipsilateral shoulder of almost 75% of patients after thoracotomy. The aim of this prospective-randomized study was to investigate the effect of phrenic nerve infiltration (PNI) compared with suprascapular nerve block (SNB) on ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery. **Methods:** After Local Research Ethics Committee approval, written informed consent was obtained from 90 adult patients undergoing thoracotomy for pulmonary resection. Patients were excluded if they had preexisting shoulder pain, were unable to understand the visual analog scale (VAS) scoring system or due to failure of epidural analgesia. The phrenic group (PNI) received 10 ml of 2% lidocaine infiltrated into the periphrenic fat pad, 1–2 cm close to the diaphragm, just before chest closure. The suprascapular group (SNB) received 10 ml of 0.5% plain bupivacaine injected into the suprascapular fossa once the surgery was finished. A blinded observer to the study group assessed the patient's shoulder and thoracotomy pain, using the VAS score and a five-point observer verbal rating score (OVRs), at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 48, and 72 h after surgery and at discharge. The time and dose of any administered analgesic medication were recorded. **Results:** Finally, 74 patients were included (37 per group). Sixteen patients were excluded (unable to understand scoring system, failure of the epidural technique, and lost data). There were no significant differences in age, gender, body mass index, type/duration of operation, and pain scores at rest, between the two groups. Shoulder pain intensity was significantly lower in the PNI group compared with the SNB group (median value of VAS area under the curve for the PNI group: 8.1 (0–70.9) cm vs 114.3 (43.8–193.8) cm for the SNB group; $p < 0.001$). There were no significant differences between the two groups according to postoperative thoracotomy pain. **Conclusions:** Phrenic nerve block with 2% lidocaine should be performed in all patients undergoing a major thoracic surgery procedure. These results strongly support the hypothesis that irritation of the pericardium and/or mediastinal–diaphragmatic pleural surfaces results in pain that is referred to the shoulder via the phrenic nerve.

© 2010 European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Thoracic surgery; Postoperative pain; Shoulder pain; Analgesia

1. Introduction

The current standard of postoperative analgesia for patients undergoing a major pulmonary resection is based on thoracic peridural analgesia or paravertebral nerve block [1,2]; with these techniques, excellent post-thoracotomy pain relief in the incise dermatomes is achieved, but there is still a high portion of patients (as high as 75% in some series) [3], who experience ipsilateral shoulder pain (ISP) after

thoracotomy. Shoulder pain is often difficult to manage, as it is relatively resistant to intravenous opioids and increased epidural infusion rates [4].

Despite this high incidence, ISP etiology is not well established and several theories have been considered; the first hypothesis was postulated by Burgess et al. [3] relating ISP appearance with the transaction of the main bronchus but they were not able to explain the causal mechanism. Afterward, several theories have been announced: Mark and Brodsky [5] considered that shoulder position and mechanical traction over thoracic muscular and skeletal structures were responsible for its appearance; in 2001, Scawn et al. [4] and, in 2002, Tan et al. [6] concluded that the most likely explanation for post-thoracotomy ISP is that irritation of the pericardium or mediastinal and diaphrag-

[☆] Presented at the 18th European Conference on General Thoracic Surgery, Valladolid, Spain, May 30–June 2, 2010.

* Corresponding author. Address: Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 497 89 21; fax: +34 93 497 88 43.

E-mail addresses: c.martinezb.gemaretrias@gencat.cat, guaje2@gmail.com (C. Martínez-Barenys).

matic pleural surfaces results in pain transferred to the ipsilateral shoulder via the phrenic nerve.

Some clinical trials have evaluated potential techniques to avoid or minimize the appearance of shoulder pain, which have included suprascapular nerve block (SNB) [6,7], interscalene brachial plexus block [8], intrapleural instillation with local anesthetics (bupivacaine) [9], and periphrenic-fat-pad infiltration with local anesthetics (lidocaine [4] or ropivacaine [10]). Apart from the work of Saha et al. [7] that points out the possible utility of SNB with bupivacaine for some selected cases of post-thoracotomy ISP, only those using periphrenic-fat-pad infiltration with local anesthetic showed a significant reduction of post-thoracotomy ISP. This fact, keeping with Mackenzie's convergence-facilitation [11] and Ruch's convergence-projection [12] theories, supports the theory that suprascapular nerve could represent the somatic afferent component of referred pain emanating from the pericardium or mediastinal and diaphragmatic pleural surfaces via the phrenic nerve.

After an extensive search throughout the international literature, we have not found previous literature that compares two different anesthetic techniques to minimize the incidence and severity of ISP. We therefore conducted this prospective, randomized, double-blind study to examine the hypothesis that periphrenic-fat-pad infiltration with lidocaine would reduce the incidence and severity of ISP after thoracotomy compared with SNB with bupivacaine.

2. Patients and methods

This prospective double-blind study was conducted jointly by the General Thoracic Surgery and the Anesthesiology Services of a university tertiary referral center. The sample included 90 patients, who underwent elective thoracotomy for major lung-resection surgery from November 2008 to July 2009. Data were collected prospectively during hospitalization and stored in a local database. Informed consent was obtained from all patients and local Research Ethics Committee approval was obtained (DHIPT1 protocol).

Patients with preexisting shoulder pain (cataloged as 'moderate' or 'greater' according to the observer verbal rating score (OVR_S)), known diaphragmatic motion abnormalities, allergies to current local anesthetics, known neuromuscular diseases, contraindication or failure of thoracic epidural analgesia, inability to understand the visual analog scale (VAS) scoring system, associated chest wall/vertebral resection or re-intervention during the post-operative period were excluded.

2.1. Surgical technique

Surgery was performed according to standard thoracic surgery protocols [13,14]. All procedures were performed through a 5th intercostal space posterior or posterolateral thoracotomy, but the use of muscle-sparing techniques was left to surgeon criteria. Bronchial stump closure was performed using the hand-suture technique, and bronchial stump coverage with autologous tissue was performed in all cases. After completion of the appropriate pulmonary resection, all patients had one or two 19Fr (Blake™ and

Ethicon™), 28Fr, or 36Fr chest tubes (Argyle™ Straight Thoracic Catheter) placed. Patients, who underwent pneumonectomy, had only one tube placed; in the rest of cases, the number of chest tubes placed was left to the operating surgeon criteria. Thoracotomy was closed in the standard fashion using two pericostal sutures (Vicryl™ 2 and Ethicon™) placed around the 5th and 6th ribs. The stitch under the 6th rib was placed in a subperiosteal plane taking care to avoid trapping the intercostal vessels and nerve.

2.2. Anesthetic technique and analgesia

Before surgery, standard premedication was given. A 20-G epidural catheter was placed at the T5–T6 or T6–T7 interspace using the midline approach and a saline loss of resistance technique through an 18-G Tuohy epidural needle. Epidural block was tested with lidocaine 2% to confirm that the catheter was not in the intradural space. Pinprick test before induction of anesthesia assessed the correct epidural analgesia. Standard general anesthesia was induced with propofol, remifentanyl and vecuronium. Afterward, a double-lumen endobronchial tube or a bronchial blocker was placed to start selective lung ventilation at the proper moment. Patients were then placed in the lateral decubitus position, with the upper arm flexed 90° to avoid distraction of the shoulder joint.

General anesthesia was maintained with desflurane and a continuous infusion of remifentanyl. Further boluses of vecuronium (1 mg I.V.) were given, if required, to maintain adequate relaxation. Thirty minutes before the completion of surgery, remifentanyl infusion was reduced and a bolus of bupivacaine 0.25% was administered through the epidural catheter. Remifentanyl was discontinued at the end of surgery. After the last skin suture, the residual neuromuscular block was antagonized (neostigmine 2 mg and atropine 1 mg I.V.). Extubation was performed when the patient was judged to be awake (making purposeful movements), breathing regularly, and with adequate oxygenation (SpO₂ ≥ 92% breathing room air). The patient was then transferred to the intensive care unit (ICU) for 24 h. The duration of the anesthetic procedure and intra-operative remifentanyl consumption were also recorded.

While the surgeon was closing the chest, a patient-controlled epidural analgesia (PCA) infusion of bupivacaine 1.25 mg ml⁻¹ and fentanyl 3 μg ml⁻¹ (baseline infusion: 5 ml h⁻¹ plus bolus doses of 0.5 ml; lockout period: 20 min, restricted total doses of 6.5 ml h⁻¹) was started and a bolus of dexketoprofen (50 mg I.V.) was administered.

The first 72-h postoperative analgesia regimen consisted of: PCA infusion previously described + dexketoprofen 50 mg I.V. every 8 h. Rescue analgesia with 5 ml of 0.25% bupivacaine through the epidural catheter (in case of thoracotomy pain) or metamizol 2 g I.V. (in case of ISP) was also available to maintain acceptable pain relief (VAS < 4).

After the first 72-h period, PCA and dexketoprofen were stopped and a regimen of metamizol and paracetamol associated with subcutaneous morphine was started. All patients were discharged with oral analgesia (metamizol plus paracetamol).

Using a 10-cm VAS, where zero represented no pain and 10 the worst imaginable pain score (0–10), and a five-point (no pain, slight pain, moderate pain, intense pain, intolerable pain) OVRs, a blinded observer to the study group assessed the patient's ipsilateral shoulder and thoracotomy pain at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 48, and 72 h after surgery and at discharge. The time, dose, and reason for any administered rescue analgesia were recorded.

2.3. Nerve block techniques

At the end of lung resection, patients were randomly allocated (computer-generated sequence of random numbers) to receive infiltration of the ipsilateral phrenic nerve with 10 ml of 2% lidocaine or ipsilateral SNB with 10 ml of 0.5% plain bupivacaine.

The phrenic nerve infiltration (PNI) was performed by the operating surgeon using a 20-G spinal needle inserted into the periphrenic fat pad, 1 or 2 cm proximal to the diaphragm. This fat pad is a reproducible site for infiltration, acting as a reservoir for the local anesthetic and reducing the risk of intraneural injection and nerve damage [4]. The phrenic nerve block was performed just before lung expansion and chest closure.

SNB was performed by the anesthesiologist just after chest closure using 10 ml of 0.5% plain bupivacaine injected into the suprascapular fossa. The method of the injection has been described by Dangoisse et al. [15]. Anatomical landmarks were used to identify the injection site. Patients were in decubitus lateral position, and a line was drawn along the length of the spine of the scapula. This was bisected with a vertical line drawn from the angle of the scapula, dividing the scapula into quadrants. After skin preparation, a 21-G 40-mm needle was introduced through the skin 2.5 cm along the line of the spine in the upper-outer quadrant. The needle was directed over the spine in the plane of the scapula and advanced to the hub of the needle or until contact was made with the floor of the suprascapular fossa. After attempted aspiration, the agent was slowly injected to fill the fascial contents of this fossa to produce an indirect SNMB.

2.4. Statistical analyses

The null hypothesis under test was that the employed technique should not influence the incidence and/or severity of ISP after thoracotomy.

To calculate the required sample size, we considered the results in the preexisting literature about this issue. The reported incidence of ISP in patients receiving SNB was around 75% [6] and the incidence of ISP after periphrenic-fat-pad infiltration with local anesthetic was approximately 30% [4]. The required sample size was calculated accepting a 15% of lost patients, a two-tailed α -error of 5%, and a β -error of 20%, for a final power of 80% [16]. Based on these assumptions, a minimum of 28 patients per group were required.

Descriptive statistical evaluation was carried out for all variables. Quantitative variables were expressed using central tendency measures (mean \pm standard deviation or median and 25th/75th percentiles) as appropriate. Because

of the use of serial measurements in the study, we decided to use area under the curve (AUC) as a summary measure of the different temporary measurements in every subject of study [17]. Continuous variables analysis was performed using Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U* test in case of nonnormality of data.

Intragroup variability was evaluated analyzing the variance for repeated measures of ranked data (Friedman's analysis). *Post hoc* comparisons were performed using Wilcoxon's test with Bonferroni correction. Categorical variables were analyzed using contingency table analysis with chi-square test (χ^2 test) or Fischer's exact test. A *p*-value ≤ 0.05 was accepted to be statistically significant.

Statistical analyses were conducted using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3. Results

Despite the fact that the sample required was only 56 patients, 90 patients were initially included in the study and 74 were included in the final sample (37 in each group). Due to different reasons, 16 patients were excluded (inadequate dermatomal block with thoracic epidural analgesia (five patients), inability to understand VAS scale (three patients), or lost data (eight patients)).

There were no significant differences between the study groups regarding age, sex, body mass index (BMI), surgical approach, type of surgical procedure, number and caliber of chest drains used, operative time, and length of hospital stay. (Statistical tests used: unpaired *t*-test, *U*-Mann–Whitney and chi-square test, as appropriate) (Table 1).

The incidence and temporary evolution of the ISP according to the nerve block technique is shown in Table 2. Regarding the whole sample, ISP occurred in 63% of all patients at 1 h post-surgery (maximum incidence time check point) and the incidence decreased to 16% of all

Table 1. Patients and surgical characteristics.

	Phrenic nerve infiltration (PNI)	Suprascapular nerve block (SNB)
Age (years)	62.8 (± 10.5)	63.2 (± 12.7)
Gender (M:F)	25:12	30:7
Body mass index	27.3 (± 4.2)	27.2 (± 4.5)
Operative time (min)	147.2 (± 59.7)	146.6 (± 69.4)
Hospital stay (days)	6 (5/8)	6 (5/8)
Thoracotomy type		
Standard	30 (81%)	30 (81%)
No muscular or rib section	7 (19%)	7 (19%)
Surgical procedure		
Major resection	33 (89%)	31 (84%)
Sublobar resection	4 (11%)	6 (16%)
Chest drainage		
Only one chest drain	32 [31 (28Fr)/1 (36Fr)]	29 [26(28Fr)/3 (36Fr)]
Two chest drains	5 [2 (19Fr)/3 (28Fr)]	8 [2 (19Fr)/6 (28Fr)]

FR: French [chest tube internal diameter (bore)]. Data expressed as mean \pm SD, median and 25th/75th percentiles or n%. of cases and percentage as appropriate. There are no significant differences between the two groups of study. Statistical tests used: unpaired *t*-test, *U*-Mann–Whitney and chi-square test depending on variable's characteristics.

Table 2. Incidence and temporary evolution of the ipsilateral shoulder pain according to the five-point observer verbal rating score (OWRS) and nerve block technique.

		No pain	Slight	Moderate	Intense	Intolerable
Before surgery	PNI	35 (95%)	2 (5%)	–	–	–
	SNB	34 (92%)	3 (8%)	–	–	–
30 min	PNI	23 (62%)	2 (5%)	9 (24%)	3 (8%)	–
	SNB	10 (29%)	2 (6%)	4 (12%)	11 (32%)	7 (21%)
1 h	PNI	19 (51%)	7 (19%)	6 (16%)	5 (14%)	–
	SNB	8 (23%)	1 (3%)	7 (20%)	14 (40%)	5 (14%)
2 h	PNI	20 (54%)	8 (22%)	8 (22%)	1 (3%)	–
	SNB	8 (23%)	6 (18%)	10 (29%)	9 (27%)	1 (3%)
3 h	PNI	22 (59%)	10 (27%)	5 (14%)	–	–
	SNB	12 (33%)	10 (27%)	7 (19%)	6 (16%)	2 (5%)
4 h	PNI	26 (72%)	6 (17%)	4 (11%)	–	–
	SNB	12 (33%)	8 (22%)	7 (19%)	9 (25%)	–
5 h	PNI	24 (65%)	7 (19%)	5 (13%)	1 (3%)	–
	SNB	11 (32%)	9 (26%)	8 (23%)	6 (18%)	–
6 h	PNI	23 (62%)	7 (19%)	6 (16%)	1 (3%)	–
	SNB	15 (42%)	10 (28%)	7 (19%)	4 (11%)	–
12 h	PNI	28 (78%)	5 (14%)	1 (3%)	2 (6%)	–
	SNB	16 (48%)	11 (33%)	6 (18%)	–	–
24 h	PNI	27 (73%)	8 (22%)	2 (5%)	–	–
	SNB	14 (40%)	10 (29%)	11 (31%)	–	–
48 h	PNI	30 (81%)	6 (16%)	–	1 (3%)	–
	SNB	19 (53%)	9 (25%)	7 (19%)	1 (3%)	–
72 h	PNI	32 (94%)	2 (6%)	–	–	–
	SNB	27 (75%)	7 (19%)	2 (3%)	–	–
Discharge	PNI	34 (97%)	1(3)	–	–	–
	SNB	23 (79%)	5 (17%)	1(3)	–	–

PNI: phrenic nerve infiltration group; SNB: suprascapular nerve block group. Data expressed as number of patients and row percentage (%).

patients 72 h after surgery. At discharge, 89% of all patients referred no pain.

Table 3 reflects that severity of ISP presented no significant differences related to gender, age, or BMI. Regarding intra-operative variables, we observed that those patients undergoing longer surgeries (≥ 147 min) had a nonstatistically significant tendency to present more ISP. This tendency is in accordance with the fact that major resections and/or those with transection of the main bronchus (pneumonectomies and sleeve lobectomies) also presented a nonstatistically significant tendency to refer more ISP. According to the number of chest drainages used (one vs two), we have not found significant differences between the groups, but there is a tendency toward more post-thoracotomy ISP in the two chest drain group. (Statistical tests used: unpaired *t*-test, *U*-Mann–Whitney and chi-square test as appropriate). The only factor that showed a statistically significant relationship with the intensity of ISP was the type of nerve block performed (median value of VAS AUC curve for the PNI group: 8.1 (0–70.9) cm vs 114.3 (43.8–193.8) cm for the SNB group; $p < 0.001$ (*U*-Mann–Whitney test)) (Fig. 1).

Fig. 2 shows the severity of ISP according to nerve block technique. The PNI group clearly presents less post-thoracotomy ISP than the SNB group (statistically significant

Table 3. Severity of ISP according to surgery, nerve block technique and patient's characteristics.

	AUC of ISP VAS Median (p_{25} – p_{75})	<i>p</i> -value
Age		
<63 years	86.1 (4.9–153.2)	0.23
≥ 63 years	33.8 (3–118.2)	
Gender		
Male	34.6 (2.6–168.7)	0.52
Female	84.1 (34.3–84.1)	
Body mass index		
Obese (≥ 30)	25.9 (1.26–108.7)	0.285
\geq Non-obese (< 30)	62.5 (6.2–160.8)	
Operative time		
<147 min	28.7 (2.5–111.7)	0.25
≥ 147 min	71.6 (7.6–168.4)	
Ma in bronchus		
Section	67.5 (23.4–132.6)	0.52
No section	48.2 (2.6–132.1)	
Nerve block		
Phrenic nerve	8.1 (0–70.9)	<0.001
Suprascapular nerve	114.26 (43.8–193.8)	
Surgical procedure		
Major resection	57.5 (3.5–127.1)	0.72
Sublobar resection	11.5 (3.2–216.8)	
Chest drainage		
Only one chest drain	35.8 (2.3–122.9)	0.07
Two chest drains	84.1 (41.1–170.5)	

p_{25} : 25th percentile; p_{75} : 75th percentile. AUC of ISP visual analogue scale (VAS) is expressed in cm. Statistical test used: *U*-Mann–Whitney.

differences in all temporary checkpoints except in the 12th-h post-surgery check point (*U*-Mann–Whitney test)).

By contrast, nerve block technique has no effect over thoracotomy pain as reflected in Fig. 3. Differences between groups were not significant ($p > 0.05$ with *U*-Mann–Whitney test) in all temporary checkpoints. This lack of differences regarding thoracotomy pain, according to the nerve block group, was confirmed when comparing the thoracotomy pain intensity summarized as VAS AUC for each arm of treatment (*U*-Mann–Whitney test; $p = 0.26$).

Rescue analgesia requirements with 5 ml of 0.25% bupivacaine through the epidural catheter (in case of

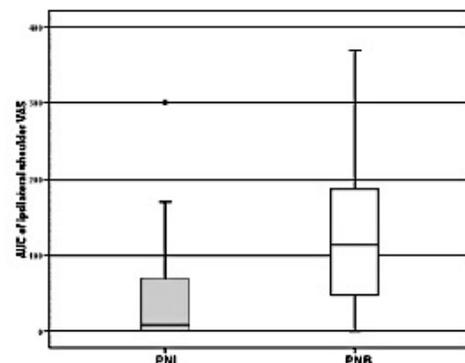


Fig. 1. Intensity of ipsilateral shoulder pain (summarized as area under the curve of reported VAS) according to nerve block technique. Legend: gray bar: phrenic nerve block; white bar: suprascapular nerve block; AUC of ISP visual analogue scale (VAS) is expressed in cm. Difference is statistically significant $p < 0.05$ (*U*-Mann–Whitney test).

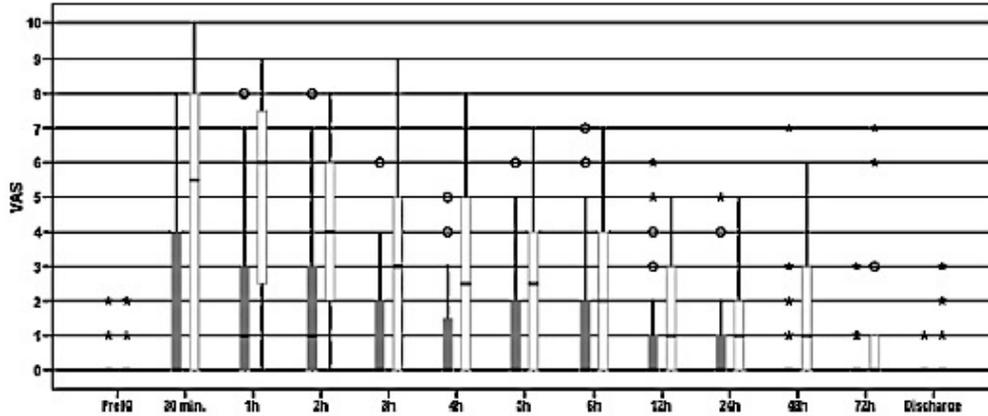


Fig. 2. Severity of post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain according to nerve block technique. Legend: gray bars: phrenic nerve block; white bars: suprascapular nerve block. Differences are statistically significant ($p < 0.05$) in all temporary check points except in the 12th hour post-surgery check point (U-Mann–Whitney test).

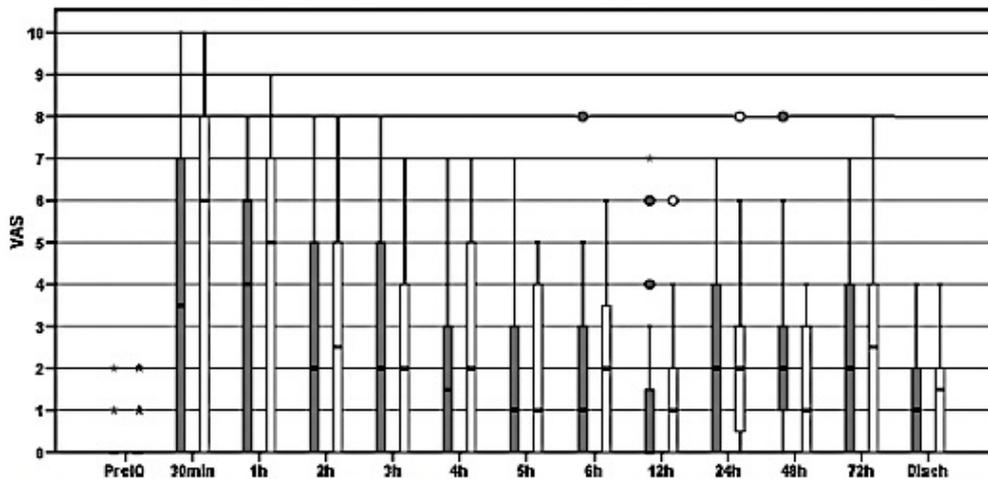


Fig. 3. Severity of thoracotomy pain according to nerve block technique. Legend: gray bars: phrenic nerve block; white bars: suprascapular nerve block. There are no significant differences in any temporary check point (U-Mann–Whitney test).

thoracotomy pain) were higher in the SNB group compared with the PNI group (difference not reaching statistical significance), but rescue analgesia requirements with metamizol 2 g I.V. (in case of ISP) were significantly higher in the SNB group (chi-square test; $p = 0.024$).

Finally, we have detected significant differences regarding intragroup variability in both nerve block groups taking as baseline pre-surgery VAS determination. In case of the PNI group, these differences were statistically significant during the two first hours (Friedman’s test with Wilcoxon’s test with Bonferroni correction for *post hoc* comparisons). Contrary to this, in the SNB group, the differences were statistically significant during the first 48 postoperative hours.

4. Discussion

One of the main objectives in modern thoracic surgery is to minimize postoperative pain. Currently, multimodal

balanced analgesia based on thoracic epidural analgesia using local anesthetics provides excellent post-thoracotomy pain control, and is superior to other techniques in reducing post-thoracotomy morbidity and mortality [1,18]. Unfortunately, post-thoracotomy ISP has not received as much attention and is still a highly prevalent problem in thoracic surgery, with reported incidences that vary from 75% [3] to 85% [4]. Our results confirm that post-thoracotomy ISP has a high incidence (up to 62.5% of patients refer some degree of ISP 1 h post-surgery) but, as previously reported by Scawn et al. [4], and shown in Table 3 and Fig. 1, the PNI technique clearly reduces the incidence of post-thoracotomy ISP compared with SNB. In contrast with our previous experience (*Post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain. Observational study. Esther Martínez-Mateu Anesthesiology Department, University Hospital Germans Trias i Pujol (Work not published)*) where only 10% of patients presented ISP after the first 24 postoperative hours, in this study, more than 35% of the patients present some degree of post-thoracotomy ISP

24 h after surgery. We have no explanation for this change in temporary behavior, and further studies should be undertaken.

In international literature, several factors have been related with the appearance of post-thoracotomy ISP; one of them was transection of main bronchus [3]; our results do not support this theory and there are, also, no significant differences between major and sublobar resections according to the severity of post-thoracotomy ISP. Among all the evaluated demographic and intra-operative variables that have not shown statistical or clinical relationship with post-thoracotomy ISP severity (age, gender, BMI, type of surgery, or thoracotomy), we would like to highlight the fact that those patients with two chest drains left at the end of surgery presented a constant, but not significant, tendency to experience more ISP than those with only one chest drain left (data not shown). Interestingly, this difference almost disappears after 48 h of postoperative period, that is, the time when we usually remove one chest drain in these patients. Even though this is not a statistically significant relationship, it supports the theory that post-thoracotomy ISP is related with irritation of the pericardium and mediastinal and diaphragmatic pleural surfaces [4,6,9].

The main objective of this study was to assess which nerve block technique was better to minimize post-thoracotomy ISP and, to the best of our knowledge, this is the first double-blind study that compares two different anesthetic techniques with this purpose. Our results clearly reflect that ipsilateral peripheral-fat-pad infiltration with 10 ml of 2% lidocaine is superior to block of the ipsilateral suprascapular nerve with 10 ml of 0.5% plain bupivacaine to reduce the incidence and severity of post-thoracotomy ISP. These results support the theory that irritation of the pericardium, and mediastinal and diaphragmatic pleural surfaces results in pain that is transferred to the shoulder via the phrenic nerve [4,6].

In accordance with other authors [4], we have not found differences in the number of analgesic rescues (5 ml of 0.25% bupivacaine through the epidural catheter) needed for thoracotomy pain according to the nerve block group. This information reinforces the fact that the nerve block technique has little or no effect on thoracotomy pain. By contrast, we observed a significant reduction in the number of analgesic rescues for ISP (metamizol 2 g i.v.) needed in the PNI group compared with the SNB group. This fact reinforces the idea that PNI is superior to SNB to prevent and control ipsilateral post-thoracotomy pain.

We would like to point out a possible limitation of the study: the use of two different local anesthetics (lidocaine and bupivacaine) to compare two different nerve block techniques. This decision is based on the biological and pharmacokinetic characteristics of these local anesthetics. Lidocaine is an amino amide-type local anesthetic with an elimination half-life of approximately 2 h and a low risk (at used dosage) to produce systemic reactions in case of intravascular injection. These characteristics were ideal to perform a block in a highly vascularized area (periphrenic fat pad) where the limitation of a short half-life could be overcome using the periphrenic fat pad as a reservoir that slowly delivers lidocaine, extending its effect in time. On the other hand, to perform the SNB, we needed a powerful, long half-life anesthetic that could compensate the possible lack

of the block's precision that results from performing the SNB without using electromyography (EMG) or ultrasound guidance that are more effective than blind injection into the suprascapular fossa [19,20]. Bupivacaine fulfilled all these conditions because it is four times more powerful than lidocaine and its half-life is around 6 h. Probably, the best option to exclude this potential bias would have been to use ropivacaine in both groups; unfortunately, this anesthetic is not available, at the moment, at our institution, and despite the fact that it has been used for PNI without incidence by other groups [10], it has also shown arrhythmogenic potential [21]. This fact precludes, in our point of view, its use as an anesthetic for periphrenic-fat-pad infiltration by a non-experienced team until more studies evidence its security.

Another issue to take into account when using local anesthetics for post-thoracotomy ISP control is the possibility that PNI may adversely affect ventilation. Because of our concern, we used lidocaine, a short-acting local anesthetic that has been shown previously (Scawn et al. [4]) to be safe in a clinical setting. In our experience, lidocaine has turned out to be a safe option for PNI with no clinically relevant ventilation disturbances (increased dyspnea and/or hemidiaphragm elevation in postoperative X-ray) or other adverse effects related to its use. Further studies are warranted to determine possible subclinical effects that could have been underestimated in this clinical trial.

It is of note that some patients in the PNI group experienced some degree of shoulder pain. There are some feasible explanations for this. First, the phrenic block may have been too low to fully block the higher branches of the intrathoracic phrenic nerve. Second, the PNI employed technique requires some degree of periphrenic fat pad to act as a reservoir, which may be insubstantial in some patients.

As expected, there were no differences between study groups regarding thoracotomy pain. This fact emphasizes the reality that nerve block techniques should be considered as part of a multimodal analgesic treatment and, should never be used to treat thoracotomy pain by themselves alone.

In conclusion, ISP after thoracotomy is common and may be severe. The most likely explanation is that irritation of the pericardium, and mediastinal and diaphragmatic pleural surfaces result in pain transferred to the shoulder via the phrenic nerve. Infiltration of the phrenic nerve at the level of the diaphragm significantly reduces the incidence of shoulder pain compared to SNB. The combination of epidural and ipsilateral phrenic nerve blocks therefore approaches the ideal goal of pain-free thoracotomy, and PNI should be performed in all patients undergoing thoracotomy for major lung resection surgery.

Further studies are required to discover what clinical, surgical, or morphological reasons could explain the absence of response of some patients to PNI with local anesthetic, and to find out if other local anesthetics (such as ropivacaine) or different concentrations of lidocaine could be more useful in minimizing the incidence and severity of post-thoracotomy ISP after phrenic-fat-pad infiltration.

References

- [1] Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative anal-

- gesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598–612.
- [2] Conacher ID. Post-thoracotomy analgesia. *Anesthesiol Clin N Am* 2001;19:611–25.
- [3] Burgess FW, Anderson DM, Colonna D, Sborov MJ, Cavanaugh DG. Ipsilateral shoulder pain following thoracic surgery. *Anesthesiology* 1993;78:365–8.
- [4] Scawn ND, Pennefather SH, Soorae A, Wang JY, Russell GN. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia: the influence of phrenic nerve infiltration with lidocaine. *Anesth Analg* 2001;93:260–4.
- [5] Merk JB, Brodsky JB. Ipsilateral shoulder pain following thoracic operations. *Anesthesiology* 1993;79:192.
- [6] Tan N, Agnew NM, Scawn ND, Pennefather SH, Chester M, Russell GN. Suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with thoracic epidural analgesia: a double-blind comparison of 0.5% bupivacaine and 0.9% saline. *Anesth Analg* 2002;94:199–202.
- [7] Saha S, Brish EL, Lowry AM, Boddu K. In select patients, ipsilateral post-thoracotomy shoulder pain relieved by suprascapular nerve block. *Am J Ther* 2010;(March). doi: 10.1097/MJT.0b013e3181d35be8 [Epub ahead of print].
- [8] Ng KP, Chow YF. Brachial plexus block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy. *Anesth Intensive Care* 1997;25:74–6.
- [9] Pennefather SH, Akroff ME, Kendall JB, Russell GN, Scawn ND. Double-blind comparison of intrapleural saline and 0.25% bupivacaine for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy in patients receiving thoracic epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2005;94:234–8.
- [10] Danelli G, Berti M, Casati A, Bobbio A, Ghisi D, Mele R, Rossini E, Fanelli G. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of infiltrating the phrenic nerve with 0.2% wt/vol ropivacaine. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:596–601.
- [11] Mackenzie J. Symptoms and their interpretation. *JAMA* 1909;53:1210.
- [12] Ruch TC. Visceral sensation and referred pain. In: Fulton JF, editor. *Howell's textbook of physiology*. 15th ed., Philadelphia: WB Saunders; 1946. p. 385–401.
- [13] Shields TW. General features of pulmonary resections. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General thoracic surgery*. 6th edition, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 420–32.
- [14] Kaiser LR, Kron IL, Spray TL, editors. *Mastery of cardiothoracic surgery*. 2nd edition, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 33–52.
- [15] Dangoisse MJ, Wilson DJ, Glynn CJ. MRI and clinical study of an easy and safe technique of suprascapular nerve block. *Acta Anaesthesiol Belg* 1994;45:49–54.
- [16] Browner WS, Black D, Newman B. Estimating sample size and power. In: Hulley SB, Cummings S, editors. *Designing clinical research – an epidemiologic approach*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1988. p. 139–50.
- [17] Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990;300:230–5.
- [18] Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493–7.
- [19] Karatas GK, Meray J. Suprascapular nerve block for pain relief in adhesive capsulitis: comparison of 2 different techniques. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:593–7.
- [20] Hamon D, Hearty C. Ultrasound-guided suprascapular nerve block technique. *Pain Physician* 2007;10:743–6.
- [21] Valenzuela C, Delpor E, Frankera L, Gay P, Sryders DJ, Tamargo J. Effects of ropivacaine or a potassium channel (hKv 1.5) cloned from human ventricle. *Anesthesiology* 1997;86:718–28.

11.8 ANEXO 8.- ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.	Criterios de clasificación del dolor.....	5
Tabla 2.	Factores relacionados con la intensidad del dolor postoperatorio.....	20
Tabla 3.	Clasificación de los músculos respiratorios.....	34
Tabla 4.	Factores que influyen en la acción de los anestésicos locales.....	65
Tabla 5.	Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de los A.L.....	66
Tabla 6.	Principales causas de debilidad muscular.....	68
Tabla 7.	Métodos de evaluación de la musculatura respiratoria.....	69
Tabla 8.	Características basales de los pacientes incluidos en Estudio 1.....	144
Tabla 9.	Evolución temporal del DHIT según la Escala Verbal de Dolor.....	145
Tabla 10.	Severidad del DHIT según el tipo de cirugía, tipo de bloqueo nervioso realizado y características de los pacientes.....	148
Tabla 11.	Características basales de la población del Estudio 2.....	157
Tabla 12.	Severidad del DHIT en cada grupo, medido mediante la Escala Verbal, en los diferentes momentos de valoración.....	160
Tabla 13.	Comparación del dolor global acumulado a nivel del hombro ipsilateral a la toracotomía (DHIT) y de la toracotomía según el grupo de estudio.....	163
Tabla 14.	Análisis mediante regresión lineal multivariante con variable dependiente EVA DHIT ajustada por tiempo.....	164
Tabla 15.	Análisis mediante regresión lineal multivariante con variable dependiente EVA Dolor a nivel toracotomía ajustada por tiempo.....	165
Tabla 16.	Valores basales del CMAP en la población a estudio.....	169
Tabla 17.	Análisis inter-grupo de la latencia _(ln) y amplitud _(ln) del CMAP en los diferentes momentos de estudio.....	173
Tabla 18.	Análisis inter-grupo de la variación intra-grupo de latencia _(ln) y amplitud _(ln) del CMAP.....	173
Tabla 19.	Análisis mediante regresión lineal de la variación de la latencia (LAT_IncP) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.....	174
Tabla 20.	Análisis mediante regresión lineal de la variación de la latencia (LAT_DIF) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.....	175
Tabla 21.	Análisis mediante regresión lineal de la variación de la amplitud (AMP_IncP) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.....	176
Tabla 22.	Análisis mediante regresión lineal de la variación de la amplitud (AMP_DIF) del CMAP según grupo de estudio ajustada por el resto de variables independientes.....	177
Tabla 23.	Valores espirométricos a las 4-6h de finalizar la cirugía.....	179
Tabla 24.	Análisis mediante regresión lineal de FVC_DIF sobre las variables independientes del estudio.....	181
Tabla 25.	Análisis mediante regresión lineal de FEV ₁ _DIF sobre las variables independientes del estudio.....	182
Tabla 26.	Estancia hospitalaria pacientes Estudio 2.....	183
Tabla 27.	Grupo de estudio y complicación/es en Estudio 2.....	183

11.9 ANEXO 9. – ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Mecanismos implicados en la transmisión del dolor en relación a las características del estímulo nociceptivo.....9

Figura 2. Vías ascendentes nociceptivas (haz espino-talámico) y sistemas de modulación descendente.....15

Figura 3. Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión nociceptiva.....17

Figura 4. Incidencia y severidad de dolor postoperatorio en diferentes encuestas en población postquirúrgica en los Estados Unidos.....19

Figura 5. Posición quirúrgica.....26

Figura 6. Toracotomía póstero-lateral.....27

Figura 7. Rango de movimiento y ejes de rotación de la articulación escápulo-humeral.....28

Figura 8. Anatomía del nervio frénico.....31

Figura 9. Recorrido intratorácico del nervio frénico derecho.....32

Figura 10. Esquema de la silueta diafragmática observada en capacidad residual funcional.....36

Figura 11. Variación morfológica diafragmática según el volumen pulmonar.....38

Figura 12. Acciones de los músculos intercostales.....41

Figura 13. Estructura de un haz nervioso.....52

Figura 14. Estructura y ultra estructura de la fibra muscular.....54

Figura 15. Fases del potencial de acción.....57

Figura 16. Acción de los A.L. sobre el canal de Na⁺ de la membrana celular.....60

Figura 17. Ecografía dinámica diafragmática.....73

Figura 18. Efecto de la pérdida de fuerza muscular respiratoria sobre la capacidad vital en relación a la posición del paciente.....77

Figura 19. Determinación de la Pdi con estimulación frénica.....79

Figura 20. Supervivencia del CPNCP entre 1990-1999 y 1999-2010.....84

Figura 21. Grasa perifrénica para infiltración del nervio frénico.....99

Figura 22. Medelec Synergy 2 channels electromyography system.....124

Figura 23. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio.....125

Figura 24. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio. Electrodos de estimulación.....127

Figura 25. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio. Electrodos de estimulación.....127

Figura 26. Disposición electrodos en el Estudio preoperatorio. Electrodo activo (G1).....128

Figura 27. Colocación electrodo G2 (Hook wire) en punto motor diafragmático.....129

Figura 28. Posición del electrodo “tierra”.....129

Figura 29. Registro EMG en dos pacientes tipo.....131

Figura 30. Algoritmo de valoración de la operabilidad para resección pulmonar.....135

Figura 31: Diagrama de flujo de pacientes incluidos en Estudio 1.....143

Figura 32. Evolución temporal del DHIT según la escala EVA en toda la población del estudio.....146

Figura 33. Evolución temporal del dolor toracotomía según la escala EVA en toda la población del estudio.....146

Figura 34. Intensidad global del DHIT según la técnica de bloqueo nervioso.....149

Figura 35.	Evolución de la intensidad DHIT según técnica de bloqueo nervioso.....	150
Figura 36.	Evolución de la intensidad del dolor a nivel de la toracotomía según técnica de bloqueo nervioso.....	151
Figura 37.	Porcentaje de pacientes que precisan bolus de anestésico local vía peridural durante las primeras 24h post IQ según el tipo de bloqueo realizado.....	153
Figura 38.	Requerimientos de analgesia “de rescate” durante las primeras 24h post IQ según el tipo de bloqueo practicado.....	153
Figura 39.	Requerimientos de otros analgésicos no incluidos en el protocolo de dolor post cirugía torácica durante las primeras 24h postoperatorias, según el tipo de bloqueo practicado.....	154
Figura 40.	Diagrama de flujo de pacientes incluidos en Estudio 2.....	156
Figura 41.	Evolución temporal del DHIT en toda la población del Estudio 2.....	158
Figura 42.	Evolución temporal del dolor a nivel de la toracotomía en toda la población del estudio 2.....	159
Figura 43.	Evolución temporal del EVA del DHIT según el grupo de estudio.....	161
Figura 44.	Evolución temporal del EVA del dolor a nivel de la toracotomía según el grupo de estudio.....	162
Figura 45.	Requerimientos de anestésico local por vía peridural durante las primeras 24h postquirúrgicas según grupo de estudio.....	166
Figura 46.	Requerimientos de analgesia endovenosa no incluida en protocolo estándar post-toracotomía durante las primeras 24h postquirúrgicas según grupo de estudio.....	167
Figura 47.	Diagramas de caja de la latencia y amplitud del CMAP basal del conjunto de la población a estudio.....	170
Figura 48.	Latencia del CMAP obtenido en los diferentes momentos del estudio según el grupo de estudio.....	171
Figura 49.	Amplitud del CMAP obtenido en los diferentes momentos del estudio según el grupo de estudio.....	172
Figura 50.	Incidencia de elevación del hemidiafragma del hemitórax intervenido en la Rx de tórax post-quirúrgica inicial según el grupo de estudio.....	178
Figura 51.	Morbilidad global en los dos grupos de estudio.....	184
Figura 52.	Evolución temporal del registro EMG según el grupo de estudio.....	200