

**EFFECTO DE LA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA COMO ADYUVANTE  
ANESTÉSICO EN LA CIRUGÍA DE RESECCIÓN HEPÁTICA LAPAROSCÓPICA**

**Guillem Pla Escrivà**

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**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>



**EFFECTO DE LA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA COMO ADYUVANTE  
ANESTÉSICO EN LA CIRUGÍA DE RESECCIÓN  
HEPÁTICA LAPAROSCÓPICA**

**Guillem Pla Escrivà**





**EFFECTO DE LA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA COMO ADYUVANTE  
ANESTÉSICO EN LA CIRUGÍA DE RESECCIÓN HEPÁTICA LAPAROSCÓPICA**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por **Guillem Pla Escrivà**  
para optar al grado de doctor

Directores de tesis:

**Lluís Gallart Gallego**

**Wifredo Ricart Engel**

Tutor de tesis:

**Lluís Gallart Gallego**

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2026



La manera como se presentan las cosas no es la manera como son;  
y si las cosas fueran como se presentan la ciencia entera sobraría.

Karl Marx



## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a todos los que de una u otra forma hicieron posible este trabajo, en especial a Wifredo y Lluís por su inestimable ayuda.



# ABREVIATURAS

|              |                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------|
| AINE         | Antiinflamatorios no esteroideos                   |
| BIS          | Índice bispectral                                  |
| DAP          | Dolor agudo posoperatorio                          |
| DCP          | Dolor crónico posquirúrgico                        |
| ENV          | Escala numérica verbal                             |
| ERAS         | <i>Enhanced Recovery After Surgery</i>             |
| GABA         | $\gamma$ -aminobutírico                            |
| GSA          | Gasometría arterial                                |
| IASP         | Asociación Internacional para el Estudio del Dolor |
| IMC          | Índice de masa corporal                            |
| ME           | Médula espinal                                     |
| NMDA         | N-metil-D-aspartato                                |
| PAI          | Presión arterial invasiva                          |
| PAM          | Presión arterial media                             |
| PCA          | Analgesia controlada por el paciente               |
| PVC          | Presión venosa central                             |
| TNF $\alpha$ | Factor de necrosis tumoral alfa                    |
| TOF          | Tren de cuatro                                     |



# LISTA DE FIGURAS

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 5.1. Diagrama de flujo de grupos y participantes .....                          | 66 |
| Figura 6.1. Diagrama de cajas y bigotes sobre la variable principal entre grupos ..... | 91 |



# LISTA DE TABLAS

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1.1. Acciones de los receptores opioides sobre la analgesia.....                             | 35 |
| Tabla 5.1. Datos demográficos.....                                                                 | 67 |
| Tabla 5.2. Datos clínicos .....                                                                    | 68 |
| Tabla 5.3. Datos quirúrgicos .....                                                                 | 69 |
| Tabla 5.4. Datos sobre la medicación intraoperatoria.....                                          | 70 |
| Tabla 5.5. Consumo de morfina e intensidad del dolor .....                                         | 71 |
| Tabla 5.6. Variables secundarias .....                                                             | 72 |
| Tabla 5.7. Categoría hepatectomía mayor .....                                                      | 73 |
| Tabla 5.8. Análisis por subgrupos hepatectomía mayor .....                                         | 73 |
| Tabla 5.9. Análisis univariante de las variables categóricas .....                                 | 74 |
| Tabla 5.10. Análisis univariante para las variables continuas .....                                | 74 |
| Tabla 5.11. Análisis multivariante para las variables continuas .....                              | 75 |
| Tabla 6.1. Comparativa principales rasgos entre Xu <i>et al.</i> (125) y el presente estudio ..... | 80 |



# ÍNDICE

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ABREVIATURAS .....</b>                                           | <b>9</b>  |
| <b>LISTA DE FIGURAS .....</b>                                       | <b>11</b> |
| <b>LISTA DE TABLAS .....</b>                                        | <b>13</b> |
| <b>RESUMEN .....</b>                                                | <b>21</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                               | <b>25</b> |
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>                                         | <b>29</b> |
| 1.1. DEFINICIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL DOLOR POSOPERATORIO .....        | 31        |
| 1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO .....                  | 32        |
| 1.3. OPIOIDES COMO FÁRMACOS HISTÓRICOS EN LA ANESTESIA GENERAL..... | 34        |
| 1.4. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS OPIOIDES.....                       | 35        |
| 1.5. ANALGESIA MULTIMODAL .....                                     | 37        |
| 1.6. ANALGESIA EN LA CIRUGÍA HEPÁTICA LAPAROSCÓPICA.....            | 38        |
| 1.7. LA LIDOCAÍNA COMO FÁRMACO ANESTÉSICO .....                     | 39        |
| 1.7.1. Colecistectomías.....                                        | 40        |
| 1.7.2. Cirugía de colon y recto.....                                | 40        |
| 1.7.3. Apendicectomías.....                                         | 41        |
| 1.7.4. Cirugía oncológica gástrica .....                            | 41        |
| 1.7.5. Cirugía bariátrica .....                                     | 42        |
| 1.7.6. Otras cirugías .....                                         | 42        |
| 1.8. LIDOCAÍNA Y MEDIACIÓN INFLAMATORIA.....                        | 42        |

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.9. SITUACIÓN ACTUAL DE LA EVIDENCIA RESPECTO A LA LIDOCAÍNA Y LA CIRUGÍA HEPÁTICA LAPAROSCÓPICA ..... | 43        |
| <b>2. HIPÓTESIS.....</b>                                                                                | <b>45</b> |
| 2.1. HIPÓTESIS PRIMARIA.....                                                                            | 47        |
| 2.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS .....                                                                        | 47        |
| <b>3. OBJETIVOS.....</b>                                                                                | <b>49</b> |
| 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....                                                                           | 51        |
| 3.2. OBJETIVO SECUNDARIO .....                                                                          | 51        |
| <b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>                                                                       | <b>53</b> |
| 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....                                                                           | 55        |
| 4.2. CONTEXTO.....                                                                                      | 55        |
| 4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO .....                                                                        | 55        |
| 4.3.1. Variable principal.....                                                                          | 55        |
| 4.3.2. Variables secundarias .....                                                                      | 55        |
| 4.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....                                                                         | 55        |
| 4.4.1. Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y abandonos .....                     | 56        |
| 4.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....                                                                          | 56        |
| 4.6. RECLUTAMIENTO.....                                                                                 | 57        |
| 4.7. ALEATORIZACIÓN .....                                                                               | 57        |
| 4.8. PREPARACIÓN PREOPERATORIA (UNIDAD DE URPA) .....                                                   | 57        |
| 4.9. PERIODO INTRAOPERATORIO.....                                                                       | 58        |
| 4.10. PERIODO POSOPERATORIO (UNIDAD DE REANIMACIÓN) .....                                               | 59        |
| 4.11. PERIODO POSOPERATORIO (PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN CONVENCIONAL).....                               | 60        |
| 4.12. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....                                                                  | 61        |
| 4.13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                                                                        | 61        |
| 4.14. ASPECTOS ÉTICOS.....                                                                              | 62        |
| <b>5. RESULTADOS.....</b>                                                                               | <b>63</b> |
| 5.1. FLUJO DE PARTICIPANTES.....                                                                        | 65        |
| 5.2. ANÁLISIS DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....                                                            | 67        |
| 5.2.1. Clasificación ASA .....                                                                          | 67        |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.2.2. Edad .....                                                                          | 67 |
| 5.2.3. Sexo .....                                                                          | 67 |
| 5.2.4. Peso e índice de masa corporal (IMC).....                                           | 67 |
| 5.3. ANÁLISIS DE VARIABLES SOBRE EL PROCESO ONCOLÓGICO .....                               | 68 |
| 5.3.1. Origen .....                                                                        | 68 |
| 5.3.2. Histología de los tumores primarios.....                                            | 68 |
| 5.3.3. Histología de los tumores metastásicos .....                                        | 68 |
| 5.3.4. Número de segmentos resecados .....                                                 | 69 |
| 5.3.5. Neoadyuvancia .....                                                                 | 69 |
| 5.4. ANÁLISIS DE VARIABLES SOBRE EL PROCESO QUIRÚRGICO.....                                | 69 |
| 5.4.1. Tiempo de infusión de la medicación de estudio previo al inicio de la cirugía ..... | 69 |
| 5.4.2. Tiempo de infusión de la medicación de estudio .....                                | 69 |
| 5.4.3. Tiempo quirúrgico .....                                                             | 69 |
| 5.4.4. Tiempo de clampaje mediante maniobra de Pringle.....                                | 70 |
| 5.4.5. Peso de la pieza quirúrgica .....                                                   | 70 |
| 5.4.6. Hemorragia .....                                                                    | 70 |
| 5.4.7. Transfusión de hemoderivados.....                                                   | 70 |
| 5.4.8. Fluidoterapia .....                                                                 | 70 |
| 5.5. ANÁLISIS DE LA MEDICACIÓN INTRAOPERATORIA ADMINISTRADA.....                           | 70 |
| 5.5.1. Fentanilo .....                                                                     | 70 |
| 5.5.2. Remifentanilo .....                                                                 | 71 |
| 5.5.3. Morfina .....                                                                       | 71 |
| 5.6. ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL E INTENSIDAD DEL DOLOR .....                        | 71 |
| 5.6.1. Consumo de morfina.....                                                             | 71 |
| 5.6.2. Morfina solicitada .....                                                            | 72 |
| 5.6.3. Intensidad del dolor.....                                                           | 72 |
| 5.7. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS .....                                           | 72 |
| 5.7.1. Náuseas y vómitos .....                                                             | 72 |
| 5.7.2. Tolerancia oral .....                                                               | 72 |
| 5.7.3. Días de estancia posquirúrgica.....                                                 | 73 |
| 5.8. RESULTADOS DEL ANÁLISIS POR SUBGRUPOS .....                                           | 73 |
| 5.8.1. Categorización de la cirugía hepática .....                                         | 73 |
| 5.8.2. Análisis para variables poblacionales y quirúrgicas .....                           | 73 |

|                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.9. EFECTOS ADVERSOS.....                                                     | 75         |
| <b>6. DISCUSIÓN.....</b>                                                       | <b>77</b>  |
| 6.1. SÍNTESIS DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS .....                               | 79         |
| 6.2. VARIABLE PRINCIPAL: CONSUMO DE MORFINA EN EL POSOPERATORIO .....          | 80         |
| 6.2.1. Cirugía hepática .....                                                  | 80         |
| 6.2.2. Colectomías.....                                                        | 81         |
| 6.2.3. Cirugía gástrica.....                                                   | 82         |
| 6.2.4. Cirugía de colon.....                                                   | 82         |
| 6.2.5. Apendicectomía .....                                                    | 83         |
| 6.2.6. Revisiones y metaanálisis .....                                         | 84         |
| 6.3. VARIABLES SECUNDARIAS .....                                               | 84         |
| 6.3.1. Consumo de opioides intraoperatorios.....                               | 84         |
| 6.3.2. Intensidad del dolor posoperatorio .....                                | 85         |
| 6.3.3. Dolor temprano (1-4 horas) .....                                        | 85         |
| 6.3.4. Dolor en las 24 horas posoperatorias .....                              | 86         |
| 6.3.5. Estancia hospitalaria .....                                             | 87         |
| 6.3.6. Náuseas y vómitos .....                                                 | 88         |
| 6.3.7. Tolerancia oral .....                                                   | 88         |
| 6.4. RESULTADOS DEL ANÁLISIS POR SUBGRUPOS Y ANOVA.....                        | 89         |
| 6.5. CONTEXTO Y REFLEXIONES ACERCA DE LOS RESULTADOS .....                     | 91         |
| 6.6. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....                                            | 93         |
| 6.7. RECOMENDACIONES .....                                                     | 94         |
| 6.8. RESUMEN .....                                                             | 94         |
| <b>7. CONCLUSIONES.....</b>                                                    | <b>95</b>  |
| <b>8. LÍNEAS DE FUTURO.....</b>                                                | <b>99</b>  |
| <b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>                                                   | <b>103</b> |
| <b>10. ANEXOS .....</b>                                                        | <b>121</b> |
| 10.1. ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO..... | 123        |
| 10.2. ANEXO 2. FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT I CONSENTIMENT INFORMAT .....      | 127        |
| 10.3. ANEXO 3. GUIA INTRAOPERATÒRIA PACIENTS ASSAIG LIDO.....                  | 131        |

|                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 10.4. ANEXO 4. GUIA REANIMACIÓ PACIENTS HEPÀTICA ASSAIG LIDO .....                                       | 133 |
| 10.5. ANEXO 5. GUIA REANIMACIÓ PACIENTS GÀSTRICA ASSAIG LIDO .....                                       | 134 |
| 10.6. ANEXO 6. QRD.....                                                                                  | 135 |
| 10.7. ANEXO 7. INFORME ACLARACIONES SOLICITUD INICIAL PARTE I ENSAYO N.º<br>EUDRACT: 2020-000717-32..... | 137 |
| 10.8. ANEXO 8. DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON<br>MEDICAMENTOS.....                 | 138 |



# RESUMEN



## Introducción

El dolor agudo posoperatorio (DAP) afecta a más del 50 % de los pacientes, lo que retrasa la recuperación e incrementa la morbilidad. Aunque los opioides son ampliamente utilizados, sus efectos secundarios han impulsado el desarrollo de estrategias de analgesia multimodal. En este sentido, la lidocaína endovenosa, utilizada como adyuvante desde mediados del siglo XX, ha demostrado reducir el dolor, el consumo de opioides y la estancia hospitalaria en ciertos trabajos sobre cirugías abdominales y oncológicas. En resecciones hepáticas abiertas, la epidural torácica mejora el control del dolor, sin embargo, conlleva una serie de riesgos añadidos. Así, la cirugía laparoscópica, al disminuir el trauma, podría beneficiarse de la lidocaína endovenosa, aunque no existe evidencia clínica que respalde su uso en este tipo de intervención.

## Hipótesis de trabajo

La perfusión endovenosa de lidocaína en pacientes sometidos a resección hepática laparoscópica permitirá un ahorro en el consumo de opioides posoperatorios. Además, se supone que esta estrategia reducirá la incidencia de náuseas y vómitos, favorecerá el retorno a la tolerancia oral precoz al acelerar la recuperación tras la intervención, y reducirá los días de ingreso hospitalario.

## Objetivos

El objetivo principal de este estudio es determinar si la perfusión endovenosa de lidocaína durante la resección hepática laparoscópica reduce el dolor posoperatorio, evaluado mediante el consumo de opioides. Asimismo, como objetivos secundarios, se analiza cómo la lidocaína influye en la incidencia de náuseas y vómitos, en el periodo que comprende el reinicio de la dieta oral y en la duración de la estancia hospitalaria.

## Diseño de estudio

Se llevó a cabo un ensayo clínico fase IV, aleatorizado y doble ciego, con dos brazos: un grupo tratado con perfusión endovenosa de lidocaína y un grupo placebo. El estudio incluyó 62 pacientes sometidos a resección hepática por vía laparoscópica, que fueron distribuidos equitativamente entre ambos tratamientos para evaluar la eficacia y la seguridad de la lidocaína como adyuvante anestésico.

## Resultados

De los 45 pacientes que completaron el estudio, 44 fueron incluidos en el análisis de resultados, quienes presentaron variables demográficas y quirúrgicas similares sin diferencias intraoperatorias. El consumo total de morfina y las puntuaciones en la escala verbal de dolor fueron comparables entre ambos grupos, así como la incidencia de náuseas y vómitos, la tolerancia a líquidos a las 6 horas, la tolerancia a dieta semilíquida a las 24 horas y la mediana de estancia hospitalaria. En el análisis multivariante, la perfusión de lidocaína no influyó de forma independiente en el consumo de opioides, sin embargo, se observó que una mayor edad se asoció con un menor consumo de morfina, mientras que un mayor peso y dosis totales más altas de remifentanilo intraoperatorio se vincularon con un mayor consumo. En síntesis, la lidocaína endovenosa no aportó beneficio analgésico ni mejoró la recuperación temprana frente al placebo.

## Conclusiones

En pacientes sometidos a resección hepática laparoscópica, la perfusión de lidocaína endovenosa (1,5 mg/kg en inducción seguido de 2 mg/kg/h) no aportó beneficio analgésico ni redujo el consumo de morfina frente al placebo. Un mayor peso y una mayor dosis total de remifentanilo se asociaron con un incremento en el uso de morfina, mientras que la edad se relacionó inversamente con dichos requerimientos. La intensidad de dolor tras la laparoscopia resultó baja, lo que facilitó una recuperación rápida y estancias hospitalarias cortas. Estos hallazgos desaconsejan el uso rutinario de lidocaína como adyuvante en esta cirugía y sugieren que la planificación de la analgesia perioperatoria debería ajustarse en función del peso y la edad del paciente.

# **ABSTRACT**



## Introduction

Acute postoperative pain (APP) affects over 50 % of patients, delaying recovery and increasing morbidity. Although opioids are widely used, their side effects have driven the development of multimodal analgesia strategies. In this context, intravenous lidocaine, employed as an adjuvant since the mid-20th century, has been shown in certain studies of abdominal and oncological surgeries to reduce pain, opioid consumption, and hospital length of stay. In open hepatic resections, thoracic epidural analgesia improves pain control; however, it entails a number of added risks. Laparoscopic surgery, by decreasing surgical trauma, could benefit from intravenous lidocaine, although there is no clinical evidence supporting its use in this type of procedure.

## Hypothesis

Intravenous infusion of lidocaine in patients undergoing laparoscopic hepatic resection will allow a reduction in postoperative opioid consumption. In addition, it is proposed that this strategy will reduce the incidence of nausea and vomiting, promote an earlier return to oral intake by accelerating recovery after surgery, and reduce the number of hospital stay days.

## Objectives

- **Primary objective:** To determine whether intravenous infusion of lidocaine during laparoscopic hepatic resection reduces postoperative pain, as evaluated by opioid consumption.
- **Secondary objectives:** To analyze how lidocaine influences the incidence of nausea and vomiting, the time to resumption of oral intake, and the duration of hospital stay.

## Study Design

A phase IV, randomized, double-blind clinical trial was conducted with two arms: a group treated with intravenous lidocaine infusion and a placebo group. The study included 62 patients undergoing laparoscopic hepatic resection, who were evenly distributed between the two treatment arms to assess the efficacy and safety of lidocaine as an anesthetic adjuvant.

## Results

Of the 45 patients who completed the study, 44 were included in the results analysis; they showed similar demographic and surgical variables with no intraoperative differences. Total morphine

consumption and pain scores on the verbal numerical scale were comparable between both groups, as was the incidence of nausea and vomiting, tolerance to liquids at 6 hours, tolerance to semiliquid diet at 24 hours, and median length of hospital stay. In multivariate analysis, lidocaine infusion did not independently influence opioid consumption; however, older age was associated with lower morphine consumption, while higher body weight and higher intraoperative remifentanyl doses were linked to greater consumption. In summary, intravenous lidocaine provided no analgesic benefit nor improved early recovery compared to placebo.

## Conclusions

In patients undergoing laparoscopic hepatic resection, intravenous infusion of lidocaine (1.5 mg/kg at induction followed by 2 mg/kg/h) did not provide analgesic benefit nor reduce morphine consumption compared to placebo. A higher body weight and higher remifentanyl doses were associated with increased opioid use, whereas older age was inversely related to those requirements. Post-laparoscopy pain intensity was low, facilitating rapid recovery and short hospital stays. These findings discourage the routine use of intravenous lidocaine as an adjuvant in this kind of surgery and suggest that perioperative analgesic planning should be adjusted based on patient weight and age.

# **1.INTRODUCCIÓN**



## 1.1. Definición epidemiológica del dolor posoperatorio

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con un daño tisular. Por ello, el dolor es una experiencia individual y multifactorial influenciada por aspectos culturales, experiencias dolorosas previas, posibles expectativas y el estado anímico (1). Según la Sociedad Americana de Anestesiología, el dolor agudo posoperatorio (DAP) se produce en un paciente sometido a una intervención quirúrgica como consecuencia de la lesión tisular asociada con el procedimiento o sus complicaciones (1). Así, el DAP es aquel dolor que se resuelve dentro de los primeros 3 meses desde la intervención (2).

En los últimos 20 años, la incidencia de DAP se ha mantenido constante (3). De este modo, diversos estudios para evaluar la percepción de los pacientes sobre el DAP demuestran que entre el 50 % y el 80 % de los individuos experimentan dolor después de una intervención quirúrgica. De estos, hasta el 20 % califica este dolor como intensidad moderada a extrema en el periodo posquirúrgico inmediato. Por otro lado, alrededor del 70 % refiere padecer dolor, incluso, después del alta (3-5).

El DAP mal controlado tiene un impacto negativo en los pacientes intervenidos, debido a que empeora el proceso de recuperación posquirúrgica y favorece complicaciones graves. Además, incrementa la morbilidad, aumenta el consumo de opioides durante y después de la hospitalización, y deteriora la capacidad física y la calidad de vida de los pacientes (6). Así, el DAP se considera un indicador de calidad del sistema sanitario y de la eficiencia percibida por el paciente (5). Si se analiza el impacto del DAP sobre el gasto sanitario, se evidencia que el DAP mal controlado aumenta los costes asociados con la estancia hospitalaria y con el incremento de ingresos hospitalarios y visitas a los Servicios de Urgencias hasta 30 días después de la intervención quirúrgica (7).

Otro aspecto que se debería considerar es que el DAP mal controlado favorece el desarrollo de dolor crónico posquirúrgico (DCP), definido como el dolor que se cronifica más de 3 meses tras la intervención quirúrgica (8-11). El DCP tiene una incidencia estimada entre el 10 % y el 65 %, variabilidad que depende del tipo de intervención quirúrgica (12). Dentro de los pacientes que padecen DCP, entre el 2 % y el 10 % presenta dolor crónico severo (5).

Entre los factores que pueden precipitar la cronificación del dolor se incluyen el dolor crónico previo, las reintervenciones, los componentes de vulnerabilidad psicosocial, la ansiedad, el sexo femenino, la edad joven, el uso previo de opioides y determinados genotipos del receptor opioide  $\mu$ -1 o la catecol-O-metiltransferasa (10). Los principales factores de riesgo intraoperatorios son el tipo de intervención, el riesgo de lesión nerviosa, la duración de la intervención y el uso de altas dosis de opioides (10). De este modo, las intervenciones quirúrgicas con mayor incidencia

de DAP son las amputaciones de miembros, las cirugías de tórax mediante abordaje por toracotomía y las mastectomías (5).

Así, el DAP moderado-severo es el principal factor de riesgo para la cronificación del dolor (9-10), por ello, es importante su adecuado manejo en el posoperatorio inmediato.

Por lo tanto, el DCP afecta gravemente la calidad de vida y las actividades cotidianas, por lo que es considerado como un problema de salud pública, puesto que la afectación de este síndrome no se limita al paciente que lo padece, sino que perjudica a su entorno familiar, social y laboral (13). Actualmente, su manejo es un reto para el sistema sanitario, debido a que obliga a incrementar la actividad asistencial para su atención (13). En términos económicos, según el Instituto de Medicina de Estados Unidos, en el año 2010 los costes para el tratamiento del DCP rondaron los 100 000 millones de dólares (7). Por ende, se estima que el coste para el tratamiento del dolor cronificado ascienda a 1 millón de dólares por paciente a lo largo de su vida (14). Por ello, es necesario mitigar el DAP y mejorar los resultados posquirúrgicos, lo que se traduce en el esfuerzo de las principales sociedades de anestesiología y terapéutica del dolor para desarrollar protocolos y guías clínicas que contribuyan a mejorar el manejo del DAP y la calidad asistencial (1, 15).

## **1.2. Fisiopatología del estímulo nociceptivo**

El DAP es el resultado de una inflamación causada por traumatismos tisulares o lesiones nerviosas directas. Este trauma tisular desencadena una reacción inflamatoria local que conduce a la hipersensibilidad, hiperalgesia y alodinia del área afectada (16).

Para la percepción del estímulo doloroso existen distintos estímulos mecánicos, térmicos y químicos capaces de generar un potencial de acción en las terminaciones libres de la neurona aferente primaria (17). El potencial de acción se conduce por la neurona periférica hasta el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal (ME). Después de la sinapsis neuronal en la ME, la señal es conducida por el axón de la neurona de segundo orden a través de los tractos espinotalámico, espinoreticular, espinomesencefálico, cervicotalámico y la columna dorsal postsináptica. La transducción del estímulo incluye diferentes sinapsis dentro del bulbo raquídeo parabraquial, el tálamo, la amígdala, el sistema límbico y la corteza somatosensorial. La última etapa del estímulo doloroso concluye con su procesamiento en la corteza somatosensorial, la circunvolución cingulada anterior, ínsula, corteza prefrontal y parietal inferior. Así, en las estructuras subcorticales y corticales del encéfalo se origina la percepción consciente del dolor (18).

Dentro de los tipos de dolor agudo y según la zona lesionada, es posible identificar diferentes tipos de dolor con características particulares: el dolor somático se produce en nociceptores superficiales o profundos localizados en el sistema musculoesquelético, la piel o los vasos

sanguíneos. Es un dolor bien localizado, de características punzantes y que puede irradiar a territorios nerviosos adyacentes (19). Por otro lado, el dolor visceral proviene de órganos internos y se genera por estímulos de distensión, inflamación o isquemia, es decir, se trata de una percepción mal localizada, pues la densidad de nociceptores a nivel visceral es menor y las fibras aferentes tienen menor representación en la corteza cerebral. En muchas ocasiones, el dolor de un órgano puede interpretarse como procedente de aferentes somáticos convergentes y estar referido al tejido correspondiente. Asimismo, el dolor visceral difiere del somático por su naturaleza cólica y porque suele acompañarse de náuseas y otros síntomas autonómicos (18).

Los estímulos dolorosos mantenidos inducen, por medio del proceso inflamatorio, la sensibilización de los nociceptores periféricos y estructuras centrales (20). La denominada sensibilización periférica implica que, ante la estimulación repetida o intensa de una determinada región aferente, se induce una mayor respuesta a estímulos dolorosos y se prolonga en el tiempo. Esto se debe a una mayor liberación de neurotransmisores excitatorios y un incremento en la eficiencia en la transmisión de la señal nociceptiva. El fenómeno de sensibilización periférica y los estímulos dolorosos sostenidos pueden inducir la sensibilización central. En este sentido, la sensibilización central consiste en una serie de cambios producidos en la vía nociceptiva medular y cortical que implican una amplificación de la señal neuronal dolorosa (21). La sensibilización central se compone de modificaciones estructurales, como alteraciones en la regulación genética que inducen apoptosis en neuronas inhibitorias (22). Igualmente, se destaca el mal funcionamiento inducido en los mecanismos descendentes inhibitorios del dolor (23-24).

Más allá del impacto sobre los sistemas nerviosos periférico y central, la respuesta al dolor incluye una serie de reacciones extrasensoriales con repercusión directa en el resto del organismo (1); así, se produce una situación de estrés que favorece la liberación de mediadores sistémicos inflamatorios y la liberación de hormonas catabólicas (4). Este estado hipermetabólico es proporcional a la magnitud de la agresión y se relaciona con estados de hipercoagulabilidad, catabolismo proteico e inmunosupresión. Además, se genera un incremento del tono simpático que puede aumentar el consumo miocárdico de oxígeno y disminuir la motilidad intestinal precipitando la aparición de íleo paralítico. Asimismo, puede favorecer la hiperglucemia y contribuir a una inadecuada cicatrización y un retraso en la consolidación de suturas (5, 25, 26). El control incorrecto del dolor en abdomen superior y tórax dificulta la respiración profunda y aumenta la incidencia de complicaciones pulmonares (6, 27).

Dentro de la red neuronal que integra la nocicepción y los diversos neurotransmisores implicados, existen distintos procesos endógenos que permiten modular el estímulo doloroso, como la inhibición segmentaria y el sistema nervioso descendente. Además, dentro de la propia médula espinal existen interneuronas excitatorias e inhibitoras que contribuyen a modificar la señal dolorosa. En la asta dorsal de la médula se ejercen los efectos inhibitorios de los tractos

descendientes de los centros superiores (19), los que disminuyen la transmisión del dolor mediante la inhibición directa de las neuronas de la asta, la inhibición de las neuronas excitatorias y el estímulo de neuronas inhibitoras (28).

Los sistemas cannabinoides, opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), aminoácidos inhibidores (como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico [GABA]), la colecistoquinina y el óxido nítrico juegan un rol clave modulador en la atenuación y la disminución de la percepción dolorosa (29). Así, determinadas estrategias cognitivas y de confrontación psicológica también juegan un rol importante en la alteración de la percepción del dolor y la sensibilización central (17, 19).

Por lo tanto, el dolor no solo es un problema agudo o inmediato que afecte al aparato sensorial del paciente, sino un proceso dinámico que se puede cronificar y tiene consecuencias somáticas que impactan la morbilidad de los pacientes a corto y largo plazo.

### 1.3. Opioides como fármacos históricos en la anestesia general

En 1817 se consiguió extraer el principio activo del opio, el que actualmente se denomina morfina. Durante la segunda mitad del siglo XIX se comenzó a utilizar la morfina como agente analgésico en intervenciones quirúrgicas durante conflictos bélicos. A principios del siglo XX surgieron diferentes opioides agonistas y agonistas-antagonistas sintéticos como la metadona, la N-alil-norcodeína o la N-alil-normorfina (30).

El término «opioide» se utiliza para definir cualquier sustancia sintética o endógena que produce efectos similares a la morfina. Según su estructura química, los opioides pueden clasificarse en sustancias naturales (morfina, codeína, tebaína y noscapina), semisintéticas (heroína, derivados de la tebaína y dihidromorfona) y sintéticas (benzomorfanos, fenilpiperidinas, difenilpropilamina o metadona). De igual modo, pueden clasificarse en función de su acción farmacológica sobre los diferentes receptores: agonistas puros, agonistas débiles, agonistas parciales y agonistas-antagonistas, así como en función de su potencia (31).

Los receptores opioides sobre los que actúan estos compuestos hacen parte de la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Existen cuatro miembros de la familia de los receptores opioides:  $\mu$  (también llamado mu, MOP [M por morfina], MOR [receptor opioide mu] u OP3 [receptor opioide  $\mu$ ]),  $\delta$  (también llamado delta, DOP [D por conducto deferente] u OP1),  $\kappa$  (también llamado kappa, KOP [K por ketociclazocina], KOR u OP2), y un cuarto receptor ORL-1 (similar a receptores opioides 1, también llamado NOP [receptor opioide nociceptina], N/OFQ [nociceptina u orfanina FQ ligando del receptor ORL1] u OP1). Todos tienen una parte C-terminal intracelular y una N-terminal extracelular con siete dominios transmembrana (32-34). Las acciones agonistas de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  y ORL-1 se resumen en la Tabla 1.1.

A nivel celular, los opioides inhiben la adenilato ciclasa y la concentración intracelular de adenosina-monofosfato cíclico (AMPC), lo que permite la apertura de canales de potasio con hiperpolarización celular postsináptica. Asimismo, inhiben la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, y por ello, reducen la liberación presináptica de neurotransmisores (35). Los receptores opioides también pueden acoplarse a sistemas de segundos mensajeros (proteínas activadas por mitógeno o la cascada de fosfolipasa C), lo que genera la formación de inositol trifosfato y diacilglicerol. El polimorfismo de los receptores ofrece una diversidad de respuesta a los opioides (36-38). Debido a que los cuatro receptores opioides se encuentran en las neuronas de la médula espinal, existe acción opioide a este nivel (39). El sistema más estudiado es la vía descendente que une el núcleo del rafe magno, la sustancia gris periacueductal y la asta dorsal (39-40).

Tabla 1.1. Acciones de los receptores opioides sobre la analgesia

| RECEPTOR | ACCIÓN AGONISTA                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\mu$    | Analgesia (administración sistémica, intracerebroventricular e intratecal) eficaz en la mayoría de los modelos inflamatorios. Depresión respiratoria, estreñimiento, incremento de la locomoción, alteración del sistema inmune. |
| $\delta$ | Analgesia débil o ausente salvo externalización por morfina o inflamación. Convulsiones, efecto antidepressivo o ansiolítico, alteración motilidad intestinal.                                                                   |
| $\kappa$ | Analgesia débil, efectos alucinógeno y catatónico. Hipertermia.                                                                                                                                                                  |
| ORL-1    | Bloquea la analgesia opioide y la relacionada con el estrés (intravenoso). Analgésico (intratecal).                                                                                                                              |

Fuente: adaptado de Álvarez y Farré (30).

Esta acción de los opioides sobre los diferentes receptores es utilizada en la práctica clínica para producir analgesia. Tradicionalmente, el manejo del DAP se ha sustentado en el uso de medicamentos opioides para contrarrestar los mecanismos centrales involucrados en la percepción del dolor (41). En el contexto de la anestesia y la analgesia, los fármacos opioides se utilizan por vía oral, parenteral, intradural o epidural. Desde 1980, la analgesia controlada por el paciente (PCA) ha sido una opción óptima para el manejo farmacológico en el control del dolor agudo, lo que se basa en la administración de pequeñas dosis de opioides, comúnmente morfina, en función de la demanda del paciente (42). Hoy en día, el registro del consumo de morfina en mg constituye un estándar en términos de DAP e investigación clínica (43).

## 1.4. Efectos secundarios de los opioides

Si bien estos fármacos tienen un rol importante en el control del dolor, su uso no está exento de efectos adversos. En tal marco, la incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios varía entre el 30 % y el 80 % después de una cirugía electiva (44). La anestesia general se relaciona con una mayor incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios en comparación con la anestesia regional,

aparentemente por el mayor requerimiento de opioides. Así, entre los factores de riesgo para padecer náuseas y vómitos relacionados con la anestesia, la administración de opioides se asocia de manera dependiente con la dosis administrada (45).

Entre sus efectos secundarios, se destaca la depresión respiratoria central, la obstrucción de vías respiratorias superiores y la disminución del nivel de conciencia o sedación (46). Todos estos eventos, solos o en combinación, pueden conducir a una disminución de la ventilación alveolar e hipercapnia, lo que representa una complicación grave o fatal (47).

Los opioides interfieren con el peristaltismo intestinal y la secreción mucosa, lo que precipita la aparición de íleo paralítico y produce estreñimiento (48). Se ha establecido una relación clara entre el uso de opioides y el incremento de los costes totales de hospitalización poscirugía derivados de sus complicaciones gastrointestinales (45).

El uso de opioides incrementa el riesgo de desarrollar delirio posoperatorio, cuadro clínico que se caracteriza por un deterioro agudo y fluctuante de la atención y la conciencia (49). Generalmente puede aparecer hasta 5 días después de la cirugía, y aunque su incidencia es baja en la población quirúrgica general, puede afectar al 50 %-70 % de pacientes de riesgo (50). De los opioides empleados, se ha observado que la petidina es el opioide más vinculado con el desarrollo de delirio posoperatorio (45, 51).

Otros aspectos a tener en cuenta del uso de opioides es el surgimiento de tolerancia, lo que consiste en una desensibilización de las vías antinociceptivas a los opioides, con una reducción de su eficacia analgésica (52); por otro lado, la hiperalgesia inducida por opioides consiste en una sensibilidad paradójica de las vías pronociceptivas, lo que se traduce en fenómenos de hiperalgesia. Los opioides más relacionados con este fenómeno son los de corta acción, como el remifentanilo (53-55).

Recientemente se ha destacado el problema derivado de su abuso y adicción. La prescripción excesiva de opioides ha alcanzado un nivel crítico en todo el mundo, por ende, las intervenciones quirúrgicas son uno de los principales desencadenantes (56-57). Actualmente existe una epidemia de abuso de opioides en los países desarrollados (58-60); así, en la última década se ha reportado un incremento en la tasa de consumo y uso indebido, particularmente en Estados Unidos (61-62). La magnitud de este problema es impactante: en Estados Unidos, más del 4 % de la población adulta abusa de los opioides recetados. En el año 2015 se registraron más de 30 000 muertes por sobredosis (63); asimismo, gran parte de los consumidores de heroína comenzaron con un abuso de opioides recetados. Además de los efectos sobre la mortalidad, ha aumentado la incidencia de hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las cargas sociales y económicas asociadas con esta epidemia han sido declaradas un problema de salud pública (64-65).

Además, estudios recientes han constatado otros efectos negativos derivados del uso perioperatorio de opioides. Los resultados experimentales en modelos preclínicos y humanos sugieren una influencia negativa de los opioides en la inmunidad antitumoral protectora en pacientes con patología neoplásica, lo que incluye el riesgo de progresión y recurrencia de la enfermedad (66-68). En la revisión sistemática realizada por Boland *et al.* (66), que incluyó cinco estudios en humanos, se encontró que el uso de morfina afecta de forma variable al sistema inmunitario, lo que reduce la actividad de las células NK frente a las células tumorales en el periodo posoperatorio. Otro efecto observado es la estimulación de la angiogénesis en células neoplásicas a través de factores de crecimiento endotelial en células (69-73).

## 1.5. Analgesia multimodal

La analgesia multimodal es una estrategia utilizada para el control del dolor que actúa en diferentes puntos de la vía nociceptiva, lo que permite optimizar la terapia analgésica. Por ello, adoptar un enfoque multimodal no implica realizar las mismas pautas para cada paciente, sino que consiste en garantizar el uso de todas las categorías posibles de analgésicos y acorde con las características individuales de cada paciente. La suma de los efectos de dosis bajas de distintos fármacos consigue una mayor analgesia que grandes dosis de un solo principio activo y menos efectos secundarios (74-76). La combinación de agentes no opioides y analgesia regional ha demostrado reducir el uso sistémico de opioides (77).

La analgesia multimodal incluye el uso de diferentes fármacos, entre ellos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que bloquean la acción enzimática de la ciclooxigenasa (inhibidor de la COX-1 y de la COX-2) y reducen la síntesis de prostaglandinas; esto disminuye la nocicepción periférica y la reacción inflamatoria asociada con el daño tisular (76). El paracetamol es otro fármaco recomendado. Si bien el mecanismo de acción no se conoce por completo, comparte ciertas similitudes con los AINE debido a que inhibe la COX, particularmente el inhibidor 3, una isoenzima del inhibidor 1 de la COX (78). Este efecto predomina en el sistema nervioso central, donde también puede modular el sistema cannabinoide endógeno. En combinación con AINE u opioides proporciona una analgesia superior en comparación con cada uno de los agentes empleados de forma aislada (79).

Los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) incluyen la ketamina, la memantina y el sulfato de magnesio. La ketamina modula la nocicepción a través de la unión no competitiva y la inhibición alostérica del sitio del receptor de glutamato del canal NMDA. De este modo, las dosis pequeñas de ketamina reducen el dolor posoperatorio y el requerimiento de opioides (80). La gabapentina y la pregabalina también disminuyen los requisitos posoperatorios de opioides. Asimismo, estos análogos del GABA parecen interactuar no solo en los canales de

calcio dependientes de voltaje, sino también en los receptores NMDA y con la proteína quinasa C (76-77).

Los anestésicos locales son ampliamente utilizados en el contexto de la analgesia multimodal para la infiltración subcutánea y la anestesia regional. La infusión endovenosa de lidocaína es efectiva para reducir el dolor y el requerimiento de opioides durante y después de la cirugía laparoscópica colónica y rectal. Los beneficios parecen incluir la analgesia, antihiperalgnesia e inhibición de la respuesta inflamatoria de granulocitos y citoquinas, y la disminución de la sensibilización central (81-82).

## **1.6. Analgesia en la cirugía hepática laparoscópica**

La cirugía de resección hepática ha experimentado avances importantes en los últimos años, lo que ha permitido mejorar los resultados quirúrgicos y sus indicaciones (83). La vía de abordaje convencional, habitualmente por medio de la incisión subcostal bilateral o limitada al cuadrante superior derecho (en J invertida), ha requerido del uso de diferentes técnicas analgésicas invasivas, debido a que se asocia con el dolor posoperatorio intenso (83). La laparotomía se relaciona con el estrés quirúrgico que puede desencadenar por sí sola la respuesta inflamatoria e influir negativamente en la función fisiológica e inmunológica del paciente (84).

En este orden de ideas, existe controversia acerca de cuál es la mejor analgesia para la hepatectomía. Desde 1990 ha habido un interés creciente en la mejora de la recuperación posquirúrgica, lo que se evidenció con las guías *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS). Desde entonces, el objetivo fundamental del paradigma ERAS ha sido incorporar la atención perioperatoria basada en la evidencia de forma estandarizada para restaurar la fisiología basal lo más rápido posible, mientras se atenúan las secuelas negativas de la inflamación posquirúrgica (84).

Así, uno de los factores críticos más significativos y controvertidos para el desarrollo de protocolos ERAS para hepatectomía es la anestesia epidural. Esta vía de analgesia ha sido clave en estos procedimientos abiertos, debido a que se relaciona con la disminución de la respuesta al estrés quirúrgico. Igualmente, parece disminuir el sangrado intraoperatorio de las complicaciones posoperatorias y mejora la calidad de la analgesia (83-84).

Sin embargo, el uso de analgesia epidural no está exento de efectos secundarios, puesto que se asocia con un mayor riesgo de complicaciones debido a la coagulopatía, particularmente en pacientes oncológicos y con alteración de la función hepática, lo que podría favorecer el surgimiento de hematomas epidurales. Además, también se asocia con hipotensión y aumento del requerimiento de fluidoterapia intraoperatoria, instauración de bloqueo motor y retraso de la deambulación. Por otra parte, es una técnica que puede no resultar plenamente efectiva

(analgesia incompleta, lateralización del efecto, bloqueo subdural) hasta en el 30 % de los casos (85).

La adopción de la técnica laparoscópica como una alternativa a la cirugía abierta ha ganado popularidad debido a sus efectos beneficiosos en la disminución del DAP, el íleo posoperatorio y la estancia hospitalaria. En comparación, la laparoscopia se relaciona con una respuesta menor al trauma quirúrgico. La menor intensidad del DAP tras la laparoscopia frente al abordaje abierto ha planteado la opción de prescindir de la analgesia epidural (86).

Por último, un cuestionario internacional que tenía como objetivo obtener la opinión de diferentes unidades especializadas en cirugía hepática evidencia que la mayoría de los centros donde se implementó la cirugía laparoscópica abandonó el uso de la analgesia epidural en favor de la analgesia controlada por el paciente (87).

## **1.7. La lidocaína como fármaco anestésico**

La lidocaína es un anestésico local de tipo amida y un agente antiarrítmico de clase 1b, sintetizado por primera vez en 1942 y utilizado a partir de 1948 (88). El uso de lidocaína como agente analgésico se planteó por primera vez en 1951, cuando se demostraron beneficios en el manejo del dolor y su efecto potenciador de la anestesia. Si bien su uso endovenoso quedó relegado por la anestesia loco-regional y otros agentes anestésicos con mayor practicidad farmacológica, el surgimiento de técnicas menos invasivas, como la laparoscopia, y el incremento de la cirugía ambulatoria han vuelto a poner en escena a este conocido anestésico (89).

Existe evidencia acerca de los beneficios de la administración de lidocaína endovenosa en pacientes sometidos a determinados tipos de cirugía. Por lo tanto, se ha reportado mejoría del dolor posoperatorio, un menor requerimiento de analgésicos en el posoperatorio inmediato, menor incidencia de náuseas y una recuperación más rápida de la función intestinal (82, 90, 91).

La toxicidad y los efectos secundarios derivados de la administración endovenosa de lidocaína, dentro de la posología habitual, son extremadamente raros (92-93). Diversos autores han estudiado la concentración plasmática del fármaco durante su administración endovenosa, donde se evidenció que no se superó la concentración tóxica ( $>5$  mcg/mL) en pacientes sin insuficiencia hepática severa descompensada y tiempos de infusión inferiores a 48 horas (94-95). Igualmente, un reciente trabajo analizó los niveles de lidocaína plasmática en 15 pacientes sometidos a resección hepática para donación de órgano, con un buen perfil de seguridad del fármaco (96).

### 1.7.1. Colecistectomías

Los primeros ensayos clínicos que utilizaron la lidocaína fueron realizados en cirugías mediante abordaje abierto. En el año 1985, Cassuto *et al.* (97) demostraron la efectividad de la infusión endovenosa de lidocaína para reducir el dolor en 20 pacientes sometidos a colecistectomía sin reportar efectos adversos. En el año 2008, Lauwick *et al.* (98) obtuvieron resultados similares en un ensayo controlado y aleatorizado en relación con la reducción del dolor, además de observar una disminución del requerimiento de opioides en el brazo que recibió lidocaína en comparación con el brazo control.

En contraste, los hallazgos del ensayo clínico realizado por Purper *et al.* (99), que incluyó 44 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, no denotaron que la lidocaína endovenosa fuera capaz de reducir el DAP ni el consumo de opioides. Asimismo, recientemente se publicó un metaanálisis de ensayos controlados para evaluar la eficacia y la seguridad de la infusión endovenosa de lidocaína para el tratamiento del dolor después de la colecistectomía laparoscópica (100). El metaanálisis encontró diferencias a favor de la lidocaína respecto a la reducción de las puntuaciones en las escalas de valoración del dolor a las 12, 24 y 48 horas posoperatorias, y en relación con el consumo de opioides. Además, se halló que los efectos adversos fueron menores en los grupos asignados a lidocaína (100).

### 1.7.2. Cirugía de colon y recto

En relación con la cirugía de colon y recto por abordaje abierto, Kuo *et al.* (101) compararon los efectos de la analgesia epidural torácica y la infusión endovenosa de lidocaína sobre la respuesta inflamatoria, el DAP y la función intestinal en 60 pacientes intervenidos de cirugía colónica. Los autores hallaron que el grupo que recibió lidocaína tuvo mejor alivio del dolor, menor consumo de morfina, menor tiempo para la recuperación de la función intestinal y menor producción de citoquinas durante las primeras 72 horas del posoperatorio (101).

Otro ensayo controlado aleatorizado efectuado por Swenson *et al.* no encontró diferencias en cuanto al retorno de la función intestinal o el control del dolor posoperatorio al comparar la analgesia epidural con bupivacaína e hidromorfona con lidocaína endovenosa en pacientes sometidos a cirugía abierta de colon, lo que evidenció que la infusión endovenosa era una alternativa eficaz a la analgesia epidural (102).

Por su parte, Herroeder *et al.* (103) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado y controlado con placebo para valorar el efecto de la lidocaína sistémica sobre la duración de la estancia hospitalaria, la motilidad gastrointestinal y la respuesta inflamatoria en la cirugía colorrectal en 60 pacientes. Si bien los autores no encontraron que la lidocaína tenga un efecto positivo en el retorno de la función intestinal o sobre la reducción del dolor, observaron que su uso redujo la

estancia hospitalaria en un día. Además, la respuesta inflamatoria inducida por la cirugía se redujo, debido a que se observaron niveles plasmáticos inferiores de citoquinas inflamatorias en el grupo intervención.

De igual modo, Ho *et al.* (104) realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para investigar el efecto de un régimen de infusión de lidocaína durante 48 horas para el control del dolor en 58 pacientes sometidos a cirugía colorrectal abierta. Los autores no encontraron diferencias respecto a la función intestinal, la duración de la estancia hospitalaria ni el dolor posoperatorio en los grupos de lidocaína frente al placebo. Sin embargo, se observó un consumo acumulado de opioides un 40 % más bajo en el grupo tratado con lidocaína respecto al grupo tratado con placebo.

Por último, en pacientes sometidos a cirugía de colon mediante abordaje laparoscópico, dos ensayos controlados con placebo realizados por Kaba *et al.* (81) y Tikuisis *et al.* (105) emplearon lidocaína a 2 mg/kg/h. Así, durante el posoperatorio encontraron una reducción en las escalas de dolor y en el consumo de opioides en el posoperatorio inmediato en comparación con el placebo. Asimismo, reportaron una disminución de la incidencia de náuseas y vómitos. En comparación con el bloqueo del cuadrado lumbar, la lidocaína parece ser igual de eficaz para el manejo analgésico de pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica (106).

### 1.7.3. Apendicectomías

En 2011, Kim *et al.* (107) compararon el efecto analgésico de la inyección de lidocaína endovenosa con la instilación de lidocaína intraperitoneal en 68 pacientes sometidos a apendicectomía laparoscópica; cabe agregar que un tercer grupo se reclutó para recibir placebo. No hubo diferencias en relación a las escalas de dolor después de la cirugía, pero sí se observó que el consumo de opioides fue menor en los dos brazos de intervención en comparación con el grupo placebo. La lidocaína endovenosa no se asoció con efectos adversos, lo que demostró que es igualmente eficaz para disminuir el dolor y el consumo de opioides, por lo que es un procedimiento más sencillo y aplicable que la instilación intraperitoneal (107).

### 1.7.4. Cirugía oncológica gástrica

Yon *et al.* (108) evaluaron el efecto analgésico de la lidocaína endovenosa en 36 pacientes sometidos a gastrectomía subtotal por cáncer gástrico en comparación con placebo. En las primeras 24 horas se observó que los pacientes que recibieron lidocaína tuvieron un mejor control del dolor y un menor consumo de fentanilo en comparación con el grupo placebo. Por otro lado, Kang *et al.* (109) encontraron que el uso de la infusión intraoperatoria de lidocaína en dosis de 1,5 mg/kg 20 minutos antes de la incisión, seguido de una infusión continua de

lidocaína de 1,5 mg/kg/h hasta el final de la cirugía, es efectivo para disminuir el consumo de opioides y la estancia hospitalaria después de una gastrectomía subtotal.

La eficacia analgésica de la inyección endovenosa de lidocaína en pacientes sometidos a gastrectomía laparoscópica se evidenció en el ensayo de Kim *et al.* (110), donde también se observó una reducción en el consumo de fentanilo posoperatorio.

### 1.7.5. Cirugía bariátrica

Otro campo donde la lidocaína ha demostrado ser eficaz en el manejo del dolor agudo y el consumo de opioides es en la cirugía bariátrica. En 2014, de Oliveira *et al.* (111) realizaron un ensayo clínico controlado con placebo en 50 pacientes intervenidos de *bypass* gástrico y *sleeve* gástrico, donde se observó una reducción en el requerimiento de opioides de los pacientes tratados con lidocaína. Por otro lado, Sakata *et al.* (112) obtuvieron resultados similares con 58 pacientes sometidos a cirugía bariátrica en un ensayo enmascarado y aleatorizado. Sin embargo, Plass *et al.* (113) no encontraron diferencias significativas en el consumo posoperatorio de opioides comparando lidocaína y placebo en 178 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica.

### 1.7.6. Otras cirugías

Los efectos de la lidocaína endovenosa para el manejo del DAP también se han observado en otras especialidades, aunque con resultados dispares. Cui *et al.* (114) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado y enmascarado en pacientes sometidos a cirugía torácica, donde encontraron una disminución en los requerimientos de morfina durante el posoperatorio inmediato en los pacientes tratados con lidocaína respecto al placebo.

En cirugía prostática, se destacan los trabajos de Lauwick *et al.* (115) y Groudine *et al.* (116), donde se observó un ahorro de opioides en el grupo de pacientes tratados con lidocaína. Por su parte, Farag *et al.* (117) realizaron un ensayo clínico en 116 pacientes sometidos a cirugía compleja de raquis, donde encontraron una disminución del dolor posoperatorio en el grupo de los pacientes tratados con lidocaína respecto al placebo.

## 1.8. Lidocaína y mediación inflamatoria

Se han encontrado estudios recientes sobre la acción antitumoral de la lidocaína, lo que ha demostrado el efecto potenciador de la lidocaína sobre las células NK a concentraciones inferiores a las observadas durante su infusión endovenosa. Ramírez *et al.* (118) observaron este efecto frente a tres líneas celulares de leucemia. Asimismo, se ha reportado la capacidad de bloquear la liberación de metaloproteinasa-9 (MMP-9) desencadenada por el factor de necrosis tumoral alfa

(TNF $\alpha$ ) a concentraciones de 10  $\mu$ M. En tal marco, Piegeler *et al.* (119) valoraron este efecto con células de adenocarcinoma de pulmón, mientras que Zhang *et al.* (120) encontraron el mismo efecto en adenocarcinoma de pulmón mediante la vía de inhibición del oncogén GOLT1A.

En síntesis, la lidocaína tiene propiedades antiinflamatorias que reflejan la reducción de citoquinas *in vitro* e *in vivo*, y estimula la secreción del receptor antagonista inflamatorio IL-1 (99, 101, 121-123).

## **1.9. Situación actual de la evidencia respecto a la lidocaína y la cirugía hepática laparoscópica**

De acuerdo con la última revisión de la Cochrane Library sobre el uso de lidocaína perioperatoria (124), a pesar de los aparentes resultados positivos reportados por la administración endovenosa de lidocaína, la calidad de la evidencia es baja, debido a que los estudios realizados hasta la fecha presentan muestras reducidas, gran variabilidad en los diseños y diferentes técnicas quirúrgicas estudiadas.

Así, es necesario profundizar en el estudio de la lidocaína y su posible utilidad en la cirugía hepática oncológica mediante abordaje laparoscópico. El presente trabajo valora la utilidad analgésica de la lidocaína como adyuvante en la anestesia del paciente sometido a cirugía de resección hepática. Igualmente, se determina también su rol como ahorrador de opioides en el posoperatorio inmediato, y su posible efecto sobre las náuseas y vómitos. Por otro lado, es fundamental la seguridad del paciente y la vigilancia activa sobre posibles efectos secundarios o adversos derivados de la administración de lidocaína en la muestra poblacional.

Con estos objetivos se ha realizado este ensayo clínico en pacientes sometidos a resección hepática oncológica mediante abordaje laparoscópico. Fue registrado con código EudraCT: 2020-000717-32, el 14 de octubre de 2020.



## **2.HIPÓTESIS**



## **2.1. Hipótesis primaria**

La perfusión endovenosa de lidocaína permite el ahorro de opioides en los pacientes sometidos a cirugía de resección hepática laparoscópica.

## **2.2. Hipótesis secundarias**

La perfusión endovenosa de lidocaína disminuye la incidencia de náuseas y vómitos; asimismo, favorece el retorno del peristaltismo intestinal, lo que puede acelerar la recuperación posoperatoria.



## **3.0BJETIVOS**



### **3.1. Objetivo principal**

Evaluar el efecto de la lidocaína endovenosa sobre el dolor posoperatorio después de la cirugía hepática laparoscópica, con un análisis del consumo posoperatorio de opioides.

### **3.2. Objetivo secundario**

Analizar la incidencia de náuseas y vómitos, el tiempo de retorno a la dieta por vía oral y la estancia hospitalaria.



## **4.MATERIAL Y MÉTODOS**



## 4.1. Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico en fase IV de investigación clínica, aleatorizado, doble ciego, con dos grupos de tratamiento, en el que participaron 62 pacientes sometidos a cirugía hepática mediante abordaje laparoscópico.

La asignación del tratamiento del estudio se realizó en cada uno de los grupos:

- Grupo lidocaína: pacientes sometidos a cirugía hepática tratados con lidocaína.
- Grupo placebo: pacientes sometidos a cirugía hepática tratados con placebo.

## 4.2. Contexto

Hospital universitari de Girona Doctor Josep Trueta.

## 4.3. Variables del estudio

### 4.3.1. Variable principal

Consumo de morfina durante las primeras 24 horas del periodo posoperatorio.

### 4.3.2. Variables secundarias

- Consumo intraoperatorio de opioides expresado en mg de morfina.
- Valor de escala numérica verbal (ENV) a las 1, 2, 4, 8 y 24 horas.
- Número de bolos de morfina demandados en las primeras 24 horas.
- Incidencia de náuseas o vómitos en las primeras 24 horas.
- Tolerancia oral para líquidos claros a las 6 horas (variable dicotómica).
- Tolerancia para dieta oral semilíquida a las 24 horas (variable dicotómica).
- Estancia hospitalaria expresada en días desde la intervención quirúrgica.

## 4.4. Población de estudio

Se incluyeron los pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión y no cumplían ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de más de 18 años programados para cirugía hepática mediante abordaje laparoscópico en el Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.
- Aceptaron y firmaron el consentimiento informado.
- Criterios de exclusión:
  - Renunciaron a participar en el estudio en cualquier fase de su desarrollo.
  - Tenían historial de reacciones alérgicas o adversas a los anestésicos tipo amida o a los fármacos utilizados durante el ensayo.
  - Se encontraban en periodo de gestación o de lactancia.
  - Estaban diagnosticados de insuficiencia hepática Child-Pugh estadio B o C.
  - Estaban diagnosticados de insuficiencia renal aguda ( $FG < 60 \text{ mL /min}$ ).
  - Se encontraban bajo tratamiento concomitante con opioides para dolor crónico.
  - Cualquier condición que, a juicio clínico de los investigadores, pudiera interferir en el objeto de la investigación.

#### **4.4.1. Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y abandonos**

Se registró en el cuaderno de recogida de datos la fecha y el motivo por el que un sujeto interrumpió el ensayo clínico. De igual modo, se definió como interrupción cuando un sujeto incluido finalizaba su participación antes de completar el protocolo. Los sujetos fueron retirados del estudio por las siguientes razones:

- Expresaron su voluntad de abandonar el estudio.
- Presentaron alguna condición o complicación que impidió al paciente completar el protocolo del estudio.

En el análisis, se incluyen todos los datos disponibles de los pacientes aleatorizados a un tratamiento. Asimismo, las razones principales de abandono se resumen para cada grupo de tratamiento.

### **4.5. Tamaño de la muestra**

El cálculo del tamaño de la muestra se fundamentó en el supuesto de detectar una reducción del 25 % en el consumo medio de morfina en comparación con el placebo durante las primeras 24 horas posoperatorias. Al aceptar un riesgo alfa del 5 %, una potencia de como mínimo el 90 % en un contraste bilateral y una desviación estándar común de seis unidades (15), fue necesario reclutar como mínimo 24 pacientes por grupo, con 48 pacientes en total, donde se estimó una tasa de pérdidas del 10 %.

## 4.6. Reclutamiento

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta en pacientes sometidos a cirugía oncológica de resección hepática mediante abordaje laparoscópico; asimismo, se intervinieron de forma programada. La fase de reclutamiento se inició en la visita anestésica preoperatoria, durante la que se realizó una anamnesis detallada y exploración física; igualmente, se interpretaron las pruebas complementarias necesarias para el proceso anestésico, que incluyeron de rutina, una analítica completa (hemograma, coagulación y bioquímica con perfil hepático), una radiografía de tórax y un electrocardiograma.

Al finalizar la visita, se informó detalladamente a los pacientes sobre el estudio y se les ofreció su participación. Si deseaban participar podían expresar su aceptación con la firma del consentimiento informado.

Durante la recogida de datos, se registraron en la hoja de recogida las variables demográficas de los pacientes reclutados: sexo, edad, peso, IMC, clasificación ASA, diagnóstico del proceso neoplásico y tratamiento neoadyuvante recibido.

## 4.7. Aleatorización

Posteriormente, los pacientes reclutados fueron asignados mediante aleatorización dentro de cada rama, en proporción 1:1, a uno de los dos grupos de tratamiento: lidocaína o placebo.

Para preservar el enmascaramiento del estudio, se envió semanalmente el listado con los pacientes reclutados a una investigadora independiente del Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), quien se encargó de proporcionar los nombres y números de historia clínica al Servicio de Farmacia.

El proceso de aleatorización fue realizado mediante el programa PASS 16.0.4 (33-34). Solo el personal de Farmacia conocía las tablas y códigos de aleatorización, por lo que el investigador principal disponía de los códigos de emergencia en caso de necesidad. En este sentido, el estudio solo se desenmascaró, una vez completado, cuando se recibieron todos los datos clínicos y se resolvieron todas las inconsistencias sobre los datos.

## 4.8. Preparación preoperatoria (Unidad de URPA)

Los pacientes reclutados para el presente ensayo llegaron a la Unidad de Preadnestesia el mismo día de la cirugía, donde se comprobó activamente la identificación del paciente, las alergias o reacciones adversas a medicamentos y el ayuno. De igual modo, se colocó un acceso venoso periférico, así, se administró ranitidina 50 mg vía endovenosa, diazepam 5 mg sublingual, y se

realizaron las pruebas cruzadas para la reserva de sangre. Igualmente, se extrajo también una muestra sanguínea para seroteca. El anestesiólogo responsable del caso contactó con el Servicio de Farmacia para solicitar la medicación del estudio.

#### 4.9. Periodo intraoperatorio

La monitorización de los pacientes se llevó a cabo mediante electrocardiografía, pulsioximetría, presión arterial invasiva con catéter radial, termómetro esofágico para medir la temperatura central, sondaje vesical, índice bispectral (BIS) (BIS Vista, Covidien Medtronic, Estados Unidos) y tren de cuatro (TOF) (NMT, Datex Ohmeda, Estados Unidos/Finlandia). Asimismo, se utilizó la monitorización hemodinámica mediante monitor de análisis de onda de pulso (Flotrac EV1000, Edwards Lifesciences, Estados Unidos) y presión venosa central (PVC) con catéter de dos lúmenes de calibre 16 *gauge*, introducido preferiblemente en la vena yugular interna derecha. Una vez realizada la intubación traqueal, se monitorizó la capnografía y los gases exhalados por medio de la máquina de anestesia (Datex Ohmeda Aisys C9, Estados Unidos/Finlandia), y se realizaron gasometrías arteriales seriadas para el seguimiento de las cifras de hemoglobina, gases arteriales, ionograma y lactato.

Se realizó una profilaxis antibiótica 60 minutos antes de la incisión con amoxicilina-clavulánico 2000 mg/200 mg endovenosa o clindamicina 600 mg y gentamicina 80 mg endovenosa si existía historia de alergia a la penicilina.

La inducción anestésica se efectuó administrando, por vía endovenosa, dosis equivalente a 1,5 mg/kg de lidocaína, fentanilo 2 mcg/kg, propofol 2 mg/kg, rocuronio 0,6 mg/kg y dexametasona 4 mg. Los cirujanos infiltraron, previo a la incisión quirúrgica, la zona donde se introducirían los trócares con bupivacaína al 0,25 % y mepivacaína al 1 % 10 mL. Se administró también paracetamol 1 g endovenoso y dexketoprofeno 50 mg endovenoso al finalizar la inducción.

En este orden de ideas, se mantuvo la hipnosis con desflurano para conseguir un BIS entre 40-60. El mantenimiento analgésico se realizó con remifentanilo endovenoso entre 0,05 y 0,5 mcg/kg/min, así, según el juicio clínico del anestesiólogo, el bloqueo neuromuscular se garantizó con perfusión de rocuronio endovenoso entre 0,2 y 0,5 mg/kg/h para conseguir un bloqueo profundo. La medicación de estudio se inició en perfusión endovenosa, inmediatamente después de la inducción, con un tiempo mínimo de 30 minutos de antelación antes de la incisión quirúrgica, y se mantuvo hasta el fin de la cirugía. Se siguió una posología de 0,1 mL/kg/h de la medicación de estudio, equivalente a 2 mg/kg/h de lidocaína, con el objetivo de mantener una presión arterial media (PAM) no inferior al 20 % de la cifra basal del paciente y nunca inferior a 60 mmHg.

Se siguió una estrategia de ventilación protectora basada en ventilación controlada por volumen con un volumen corriente entre 6 y 8 mL/kg de peso ideal predicho, una presión positiva espiratoria optimizada de acuerdo con la distensibilidad pulmonar y requerimientos del proceso quirúrgico. La frecuencia respiratoria se ajustó para garantizar la normocapnia; igualmente, la fracción inspiratoria de oxígeno se mantuvo entre el 0,5 y el 0,8 para garantizar una correcta oxigenación. En la terapia de fluidos, se siguió un régimen de fluidoterapia desde la inducción anestésica y durante el periodo intraoperatorio, con el fin de no superar los 6,5 mL/kg/h de cristaloides balanceados (Plasmalyte) para garantizar una correcta perfusión periférica y una diuresis mayor a 0,5 mL/kg/h.

El objetivo fue mantener una PVC inferior a 5 mmHg para minimizar las pérdidas sanguíneas en la fase de resección y minimizar el tiempo quirúrgico. En caso de requerirse bolos adicionales de fluidos para mantener una adecuada perfusión y/o drogas vasoactivas, se administraron en función del juicio clínico del anestesiólogo, apoyado mediante monitorización hemodinámica y gasometría arterial (GSA) seriadas. Antes de la inducción anestésica, se administraron 0,05 mg/kg de morfina. Por otro lado, se administró ondansetrón a dosis de 0,1 mg/kg y se realizó la reversión del bloqueo neuromuscular con sugammadex según monitorización TOF.

En el cuaderno de recogida de datos, se anotó la hora de la inducción e inicio de la perfusión de la medicación de estudio, hora de inicio y fin de la cirugía, fluidoterapia total administrada, diuresis, opioides administrados (total de  $\mu$ g de fentanilo en la inducción, total de  $\mu$ g de perfusión de remifentanilo y mg de morfina administrados antes de la inducción), tiempo total de infusión de la medicación de estudio, técnica quirúrgica utilizada, tiempo total de clampaje del pedículo hepático, sangrado intraoperatorio y unidades de hemoderivados transfundidos.

#### **4.10. Periodo posoperatorio (Unidad de Reanimación)**

El protocolo posoperatorio aplicado en los pacientes sometidos a cirugía oncológica hepática en el centro se fundamenta en las recomendaciones de las guías ERAS para pacientes sometidos a hepatectomía laparoscópica. Los pacientes permanecieron monitorizados mediante pulsioximetría, electrocardiograma y presión arterial intermedia (PAI). A la llegada a la Unidad de Reanimación se realizó una radiografía de tórax y una analítica sanguínea que incluyó lo siguiente: hemograma, coagulación, bioquímica básica (perfil hepático, perfil renal, ionograma y glicemia) y GSA. De igual forma, se extrajo una analítica de 6 horas poshepatectomía que incluyó perfil hepático completo. En todos los casos se realizó una nueva analítica completa de control a las 7:00 a. m. del primer día posoperatorio.

Se proporcionó oxigenoterapia al 50 % de fracción inspirada con mascarilla de Venturi durante 2 horas y después se redujo progresivamente la oxigenoterapia hasta una fracción inspirada del

28 %, siempre que la saturación del paciente medida por pulsioximetría fuera superior al 92 %. Así, se realizó incentivo respiratorio horario en sesiones de 10 minutos y se mantuvo una fluidoterapia inferior a 2 mL/kg/h, con el propósito de mantener diuresis superior a 0,5 mL/kg/h hasta reintroducir por completo el aporte oral de líquidos y retirar el aporte endovenoso. Se realizaron controles de glucemia en el momento de ingreso y se trató con insulina subcutánea, si era pertinente, para mantener glucemia por debajo de 180 mg/dL según protocolo hospitalario.

Igualmente, se colocaron medias de compresión neumática, así como enoxaparina a dosis profilácticas a las 6 horas del fin de la intervención. El tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios se realizó con ondansetrón 4 mg endovenoso y bolos de rescate con haloperidol 1 mg endovenoso. Se administró un protocolo de analgesia mediante paracetamol endovenoso 1 g/8 h y una infusión de morfina controlada por el paciente, programada para administrar bolos de 2 mg con un tiempo de cierre de 10 minutos desde la llegada a la Unidad de Reanimación.

Se inició la tolerancia oral hídrica a las 2 horas y a las 6 horas con batido proteico, si no hubo náuseas ni vómitos. Se mantuvo el sondaje vesical durante 24 horas y se realizó movilización precoz a partir de las 4 horas según tolerancia del paciente. El pase de visita de los familiares siguió el horario habitual en la Unidad, lo que consistió en 30 minutos a las 11 y a las 19 horas. Durante la mañana del primer día posoperatorio, se valoró conjuntamente con el equipo quirúrgico la evolución del paciente y se consensuó su alta de la Unidad de Reanimación; para el alta se retiró el catéter arterial y se trasladó al paciente a la Planta de Hospitalización Convencional.

#### **4.11. Periodo posoperatorio (Planta de Hospitalización Convencional)**

Los pacientes integrantes del estudio siguieron con la PCA de morfina hasta el cumplimiento de las 24 horas posoperatorias. El dispositivo fue recogido una vez finalizadas las 24 horas posoperatorias por un investigador del ensayo.

Respecto a la recogida de datos, se anotó la hora de ingreso en Reanimación, la cifra de la ENV a 1, 2, 4, 8 y 24 horas, los datos de la bomba de PCA, y se obtuvo el consumo total de morfina a las 24 horas de la llegada a Reanimación, así como los intentos de administración realizados por el paciente. Se consideró la incidencia de náuseas o vómitos en las primeras 24 horas, la tolerancia oral para líquidos claros a las 6 horas como variable dicotómica, la tolerancia para el inicio de dieta semilíquida a las 24 horas como variable dicotómica, el tiempo hasta la primera defecación y el tiempo de estancia hospitalaria.

## 4.12. Descripción del tratamiento

Se utilizó lidocaína al 2 % o suero fisiológico al 0,9 % como placebo, y se administró en bolo durante la inducción anestésica equivalente a 1,5 mg/kg de lidocaína. Posteriormente a la inducción, se inició una perfusión endovenosa a 0,1 mL/kg/h de la preparación del estudio, equivalente a 2 mg/kg/h de lidocaína.

La medicación del estudio se preparó en una jeringa de 20 mL para la inducción y dos jeringas de 50 mL para el mantenimiento anestésico que contenían lidocaína al 2 % o suero fisiológico según la asignación del paciente. Las jeringas preparadas por Farmacia fueron idénticas en todos los casos, con una etiqueta en la que se especificaba el título del presente ensayo y el número identificativo del paciente.

## 4.13. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el *software* SPSS versión 26. Para las comparaciones, se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Inicialmente, se evaluó la normalidad de las variables continuas por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, lo que permitió definir la presentación de los datos como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico), según correspondiera.

Para el análisis de variables, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas no paramétricas se compararon entre grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney, mientras que las variables con distribución normal fueron comparadas con la prueba t de Student para muestras independientes.

Para estudiar la asociación entre variables independientes y el consumo total de morfina a las 24 horas, se ejecutó un análisis univariante a través de regresión lineal simple. Posteriormente, las variables con significación estadística o relevancia clínica fueron incluidas en un modelo de regresión lineal múltiple, con el propósito de identificar factores predictores independientes del consumo de opioides posoperatorios.

No se realizó imputación de datos perdidos, y el análisis se efectuó por protocolo, excluyendo del análisis final a los pacientes que no completaron todas las fases del estudio o transgredieron el protocolo de analgesia.

#### **4.14. Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta el 20 de julio de 2020 (ver Anexo 7 y Anexo 8) y se realizó conforme a la Declaración de Helsinki y la normativa vigente en buenas prácticas clínicas. Una vez obtenida la resolución favorable, el estudio fue registrado con código EudraCT: 2020-000717-32, el 14 de octubre de 2020.

Todos los participantes recibieron información detallada sobre el estudio y firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión, y podían retirarse en cualquier momento sin repercusión en su atención.

La recogida y manejo de datos se realizó de forma codificada y confidencial, cumpliendo la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos. El acceso a los datos identificativos quedó restringido al equipo investigador y a las autoridades competentes. Los datos se conservarán durante al menos 25 años y solo se utilizaron para fines relacionados con la investigación, garantizando en todo momento la privacidad de los participantes.

El estudio no contó con promotor externo y los costes fueron asumidos por el grupo investigador. Al tratarse de un estudio de bajo riesgo, los pacientes estuvieron cubiertos por el seguro de responsabilidad civil del centro sanitario.

Los investigadores velaron por la seguridad de los pacientes y notificaron cualquier evento adverso. Los resultados se publicarán siguiendo criterios consensuados por el equipo investigador, garantizando la transparencia y el rigor científico.

## **5.RESULTADOS**



## 5.1. Flujo de participantes

Se inició el reclutamiento de pacientes el día 20 de noviembre de 2020. Así, la muestra de población elegible tuvo que ampliarse hasta 66 pacientes, debido a que hubo más pérdidas de las esperadas (Figura 5.1). De los 66 pacientes elegibles, se excluyeron cuatro pacientes: tres pacientes por insuficiencia renal incompatible con la pauta analgésica del estudio, y un paciente por rechazo a participar.

Para alcanzar el tamaño de la muestra establecido por el cálculo inicial en el diseño del estudio, se llevó a cabo el reclutamiento de 14 pacientes adicionales. Un investigador ajeno al estudio analizó a qué grupo de tratamiento pertenecía el mayor número de pérdidas y se constató que el grupo más afectado había tenido siete pérdidas. Para ser consecuentes con el tamaño muestral calculado y preservar el poder estadístico, se aleatorizaron 14 pacientes distribuidos equitativamente en los dos grupos en estudio. Se mantuvo la misma sistemática de aleatorización y en ningún caso se desenmascaró el ciego para los investigadores.

Los 62 pacientes resultantes del proceso de reclutamiento fueron aleatorizados en dos grupos de 31 pacientes. En el grupo lidocaína se produjeron ocho pérdidas: tres pacientes no pudieron ser extubados al finalizar la cirugía debido a inestabilidad hemodinámica asociada con el tiempo prolongado de clampaje del pedículo hepático, un paciente no se extubó debido a hemorragia, y una cirugía no se realizó al considerarse la lesión irresecable una vez iniciada la intervención. Además, un paciente desarrolló un hematoma subcapsular en el periodo posoperatorio inmediato, lo que requirió reintervención quirúrgica, un paciente fue excluido por un cambio de indicación a cirugía robótica, y un paciente rechazó continuar participando al no aceptar la PCA de morfina.

En el grupo placebo se registraron ocho pérdidas: cuatro pacientes no pudieron ser extubados al finalizar la cirugía debido a inestabilidad hemodinámica relacionada con el tiempo prolongado de clampaje del pedículo hepático, dos no se extubaron por inestabilidad hemodinámica por hemorragia, y una cirugía no se realizó al considerarse la lesión irresecable durante la intervención quirúrgica. Además, un paciente fue excluido por un cambio de indicación a cirugía robótica.

Una vez finalizada la fase de reclutamiento y seguimiento (1 de marzo de 2023), 46 pacientes completaron todas las etapas del estudio. Un paciente del grupo lidocaína sufrió un cólico nefrítico en el posoperatorio inmediato y requirió una dosis mayor de morfina, lo que transgredió el protocolo. Por ello, se excluyó y resultaron 45 pacientes para el análisis estadístico: 22 en el grupo lidocaína y 23 en el grupo placebo.

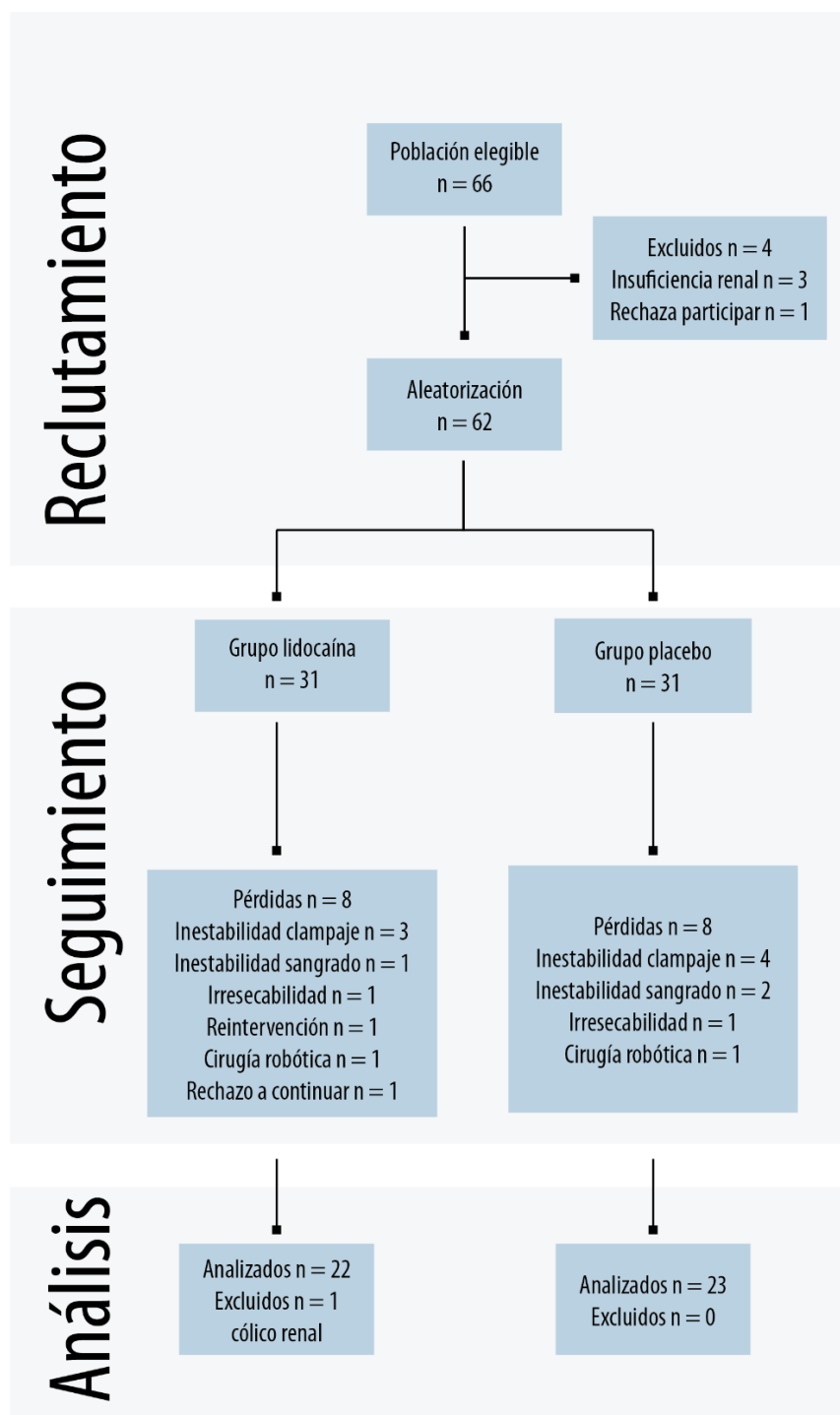


Figura 5.1. Diagrama de flujo de grupos y participantes

## 5.2. Análisis de variables demográficas

Tabla 5.1. Datos demográficos

| VARIABLE                  | TOTAL<br>n = 45                                 | GRUPO LIDOCAÍNA<br>n = 22                       | GRUPO PLACEBO<br>n = 23                       | P     |
|---------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| ASA                       | II 2 (4,4 %)<br>III 40 (88,9 %)<br>IV 3 (6,7 %) | II 1 (4,6 %)<br>III 20 (90,9 %)<br>IV 1 (4,5 %) | II 1 (4,3 %)<br>III 20 (87 %)<br>IV 2 (8,7 %) | 0,856 |
| Edad (años)               | 64 (54-72)                                      | 63 (47,25-72)                                   | 66 (56-72)                                    | 0,502 |
| Sexo                      | Mujer<br>15 (33,3 %)                            | Mujer<br>5 (22,7 %)                             | Mujer<br>10 (43,5 %)                          | 0,123 |
| Peso (kg)                 | 74,29 (12,89)                                   | 75,86 (3,11)                                    | 72,78 (2,32)                                  | 0,159 |
| IMC* (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,54 (4,38)                                    | 26,21 (1,03)                                    | 26,87 (0,84)                                  | 0,272 |

Nota: Los promedios se han expresado en medias (desviación estándar) o medianas (cuartiles 25 %-75 %), de acuerdo con su distribución (prueba de Shapiro-Wilk). Significación estadística para contrastes de hipótesis con una probabilidad menor del 5 %. \*IMC = índice de masa corporal.

### 5.2.1. Clasificación ASA

En cuanto a la clasificación ASA, se evidenció una distribución homogénea entre los grupos. La mayoría de los participantes se situaron en la categoría III, sin diferencias entre el grupo lidocaína y el grupo placebo. Respecto a las clasificaciones ASA II y ASA IV, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

### 5.2.2. Edad

La edad fue similar en ambos grupos, con una mediana de 63 años en el grupo lidocaína y de 66 años en el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos.

### 5.2.3. Sexo

La distribución por sexo mostró un 22,7 % de mujeres en el grupo lidocaína y un 43,5 % en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa.

### 5.2.4. Peso e índice de masa corporal (IMC)

Las medidas antropométricas de peso e IMC no fueron diferentes entre los dos grupos.

### 5.3. Análisis de variables sobre el proceso oncológico

Tabla 5.2. Datos clínicos

| VARIABLE                        | TOTAL<br>n = 45                                                                                    | GRUPO LIDOCAÍNA<br>n = 22                                                                        | GRUPO PLACEBO<br>n = 23                                                                          | p     |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Origen</b>                   | Primario: 9 (20 %)<br>Metastásico: 36 (80 %)                                                       | Primario: 4 (18,2 %)<br>Metastásico: 18 (81,8 %)                                                 | Primario: 5 (21,7 %)<br>Metastásico: 18 (78,3 %)                                                 | 0,530 |
| <b>Primario (histología)</b>    | Colangiocarcinoma: 2 (22,2 %)<br>Hepatocarcinoma: 7 (77,8 %)                                       | Colangiocarcinoma: 1 (20 %)<br>Hepatocarcinoma: 3 (80 %)                                         | Colangiocarcinoma: 1 (25 %)<br>Hepatocarcinoma: 4 (75 %)                                         | 0,722 |
| <b>Metastásico (histología)</b> | Colon: 28 (77,8 %)<br>TNE*: 4 (11,1 %)<br>Otros**: 4 (11,1 %)                                      | Colon: 16 (88,9 %)<br>TNE*: 2 (11,1 %)<br>Otros**: 0 (0 %)                                       | Colon: 12 (66,7 %)<br>TNE*: 2 (11,1 %)<br>Otros**: 4 (22,2 %)                                    | 0,470 |
| <b>Número de segmentos</b>      | Uno: 16 (36,4 %)<br>Dos: 10 (22,7 %)<br>Tres: 7 (15,9 %)<br>Cuatro: 9 (20,5 %)<br>Cinco: 2 (4,5 %) | Uno: 6 (28,6 %)<br>Dos: 4 (19,0 %)<br>Tres: 5 (23,8 %)<br>Cuatro: 5 (23,8 %)<br>Cinco: 1 (4,8 %) | Uno: 10 (43,5 %)<br>Dos: 6 (26,1 %)<br>Tres: 2 (8,7 %)<br>Cuatro: 4 (17,4 %)<br>Cinco: 1 (4,3 %) | 0,607 |
| <b>Neoadyuvancia</b>            | 24 (53,3 %)                                                                                        | 11 (45,8 %)                                                                                      | 13 (54,2 %)                                                                                      | 0,445 |

Nota: Información acerca del origen y principales características del tumor. Los valores son números (porcentajes). \*Tumor neuroendocrino. \*\*Otros: ovario, páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, leiomioma.

#### 5.3.1. Origen

En relación con el origen tumoral, se evidenció una distribución homogénea entre los grupos al no hallarse diferencias estadísticamente significativas. La mayoría de los pacientes en los dos grupos presentó tumores de origen metastásico frente a tumores de origen primario.

#### 5.3.2. Histología de los tumores primarios

El análisis por tipo de tumor primario mostró que en el grupo lidocaína y en el grupo placebo predominó el carcinoma hepatocelular frente al colangiocarcinoma.

#### 5.3.3. Histología de los tumores metastásicos

En la categoría de tumores metastásicos, la distribución histológica fue similar entre los grupos. En el grupo lidocaína, la mayoría de pacientes presentó metástasis de neoplasia de colon, seguida de tumores neuroendocrinos. Asimismo, en el grupo placebo predominaron las neoplasias de colon, seguidas de otros tipos de tumores diferenciados de los neuroendocrinos. Cabe destacar que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

### 5.3.4. Número de segmentos resecaados

El número de segmentos resecaados no mostró diferencias significativas entre los grupos, en los que predominaron las resecciones de un segmento.

### 5.3.5. Neoadyuvancia

En cuanto a la administración de tratamiento neoadyuvante, la tasa de administración fue similar en los dos grupos sin mostrar diferencias significativas.

## 5.4. Análisis de variables sobre el proceso quirúrgico

Tabla 5.3. Datos quirúrgicos

| VARIABLE                          | TOTAL<br>n = 45       | GRUPO LIDOCAÍNA<br>n = 22 | GRUPO PLACEBO<br>n = 23 | p     |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| Tiempo total lidocaína (minutos)  | 354 (288,5-471)       | 348,5 (307,75-449,25)     | 400 (280-480)           | 0,999 |
| Tiempo total quirúrgico (minutos) | 290 (215-378)         | 268,5 (239-350,75)        | 300 (195-405)           | 0,991 |
| Lidocaína prequirúrgica (minutos) | 75 (65-87,5)          | 76 (63,75-95,5)           | 75 (65-85)              | 0,657 |
| Tiempo de clampaje (minutos)      | 84,56 (45,86)         | 80,18 (9,76)              | 88,74 (9,71)            | 0,601 |
| Peso (kg)                         | 239,35 (53,05-388,75) | 236,1 (37,8-449,1)        | 242,6 (90-372)          | 0,925 |
| Hemorragia (mL)                   | 186 (100-368,5)       | 169,5 (92,25-344,75)      | 186 (110-371)           | 0,440 |
| Hemoderivados (unidades)          | 1 (2,2 %)             | 0 (0 %)                   | 1 (4,3 %)               | 0,511 |
| Fluidoterapia (mL)                | 2124,36 (847,85)      | 2002,36 (184,87)          | 2241,04 (173,31)        | 0,951 |

Nota: Los valores se han expresado en medias (desviaciones estándar) o medianas (cuartiles 25 %-75 %), de acuerdo con su distribución (prueba de Shapiro-Wilk). Significación estadística para contrastes de hipótesis con una probabilidad menor del 5 %.

### 5.4.1. Tiempo de infusión de la medicación de estudio previo al inicio de la cirugía

El tiempo de administración de la medicación de estudio antes del procedimiento quirúrgico fue equivalente entre los grupos.

### 5.4.2. Tiempo de infusión de la medicación de estudio

El tiempo total de administración de la perfusión con la medicación de estudio no presentó diferencias significativas entre los grupos, y denotó medianas similares.

### 5.4.3. Tiempo quirúrgico

El tiempo quirúrgico total fue comparable entre los grupos, en virtud de que las medianas no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.4.4. Tiempo de clampaje mediante maniobra de Pringle

El tiempo de clampaje no mostró diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.4.5. Peso de la pieza quirúrgica

El peso de la pieza fue similar entre los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.4.6. Hemorragia

La variabilidad en la pérdida de sangre entre los grupos no evidenció diferencias significativas.

#### 5.4.7. Transfusión de hemoderivados

La necesidad de transfusión de hemoderivados se requirió solo en un paciente del grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

#### 5.4.8. Fluidoterapia

El volumen de fluidoterapia administrado durante el procedimiento quirúrgico fue similar entre los grupos, sin encontrar diferencias significativas.

### 5.5. Análisis de la medicación intraoperatoria administrada

Tabla 5.4. Datos sobre la medicación intraoperatoria

| VARIABLE                          | TOTAL<br>n = 45     | GRUPO LIDOCAÍNA<br>n = 22 | GRUPO PLACEBO<br>n = 23 | p     |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| <b>Fentanilo (mcg)</b>            | 150<br>(130-160)    | 150<br>(130-176,25)       | 150<br>(125-160)        | 0,435 |
| <b>Remifentanilo (mcg/kg/min)</b> | 0,06<br>(0,04-0,09) | 0,06<br>(0,04-0,09)       | 0,06<br>(0,04-0,09)     | 0,991 |
| <b>Morfina (mg)</b>               | 3,6<br>(3-4)        | 3,75<br>(3-4,5)           | 3,5<br>(3-4)            | 0,507 |

Nota: Los valores se han expresado en medianas (cuartiles 25 %-75 %), de acuerdo con su distribución (prueba de Shapiro-Wilk). Significación estadística para contrastes de hipótesis con una probabilidad menor del 5 %.

#### 5.5.1. Fentanilo

En relación con la administración de fentanilo, ambos grupos presentaron una mediana idéntica. Los rangos intercuartílicos reflejaron una distribución homogénea para la totalidad de los

pacientes y cada subgrupo; asimismo, las comparaciones estadísticas no mostraron diferencias significativas.

### 5.5.2. Remifentanilo

El remifentanilo se administró con una mediana similar entre grupos, lo que indicó una consistencia en la dosificación para todos los pacientes. Al evaluar por separado el grupo lidocaína y el grupo placebo, se alinearon con la mediana del total de pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas.

### 5.5.3. Morfina

En la mediana del uso de morfina no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

## 5.6. Análisis de la variable principal e intensidad del dolor

Tabla 5.5. Consumo de morfina e intensidad del dolor

| VARIABLE                          | TOTAL<br>n = 45 | GRUPO LIDOCAÍNA<br>n = 22 | GRUPO PLACEBO<br>n = 23 | p     |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| <b>Consumo de morfina (mg)</b>    |                 |                           |                         |       |
| <b>Horas 0-8</b>                  | 8 (2-12)        | 5 (2-12,5)                | 8 (4-12)                | 0,320 |
| <b>Horas 8-16</b>                 | 2 (0-8)         | 2 (0-8)                   | 4 (0-8)                 | 0,676 |
| <b>Horas 16-24</b>                | 2 (0-4)         | 2 (0-4)                   | 2 (0-6)                 | 0,764 |
| <b>Consumo total en 24 horas</b>  | 12 (3-25)       | 9 (2-26,5)                | 16 (6-24)               | 0,480 |
| <b>Morfina (intentos)</b>         | 9 (2,5-27)      | 6,5 (1,75-21,5)           | 9 (4-30)                | 0,387 |
| <b>Intensidad del dolor (ENV)</b> |                 |                           |                         |       |
| <b>Hora 1</b>                     | 3 (0-5,5)       | 3 (0-6,25)                | 3 (1-5)                 | 0,817 |
| <b>Hora 2</b>                     | 3 (0-5)         | 2 (0-5)                   | 3 (0-5)                 | 0,734 |
| <b>Hora 4</b>                     | 1 (0-3)         | 1 (0-2,25)                | 2 (0-3)                 | 0,164 |
| <b>Hora 8</b>                     | 0 (0-2)         | 0 (0-2)                   | 1 (0-2)                 | 0,460 |
| <b>Hora 24</b>                    | 0 (0-1)         | 0 (0-1,25)                | 0 (0-1)                 | 0,512 |

Nota: Los valores se han expresado en medianas (cuartiles 25 %-75 %), de acuerdo con su distribución (prueba de Shapiro-Wilk). Significación estadística para contrastes de hipótesis con una probabilidad menor del 5 %.

ENV = Escala numérica verbal.

### 5.6.1. Consumo de morfina

El análisis del consumo total de morfina en las primeras 24 horas no mostró diferencias estadísticamente significativas. Igualmente, el análisis del consumo de morfina en las diferentes franjas horarias (0-8 horas, 8-16 horas, 16-24 horas) no manifestó diferencias entre el grupo

lidocaína y el grupo placebo. No fue necesaria la manipulación de la bomba de infusión durante el proceso en ninguno de los casos.

### 5.6.2. Morfina solicitada

El número de intentos de administración de morfina posoperatoria por parte del paciente, fue equivalente entre los grupos, sin evidenciarse diferencias significativas.

### 5.6.3. Intensidad del dolor

El estudio de la intensidad del dolor, según la ENV, mostró resultados similares en el grupo lidocaína y en el grupo placebo. No se encontraron diferencias en ninguna de las horas posoperatorias (1, 2, 4, 8 y 24) entre los grupos.

## 5.7. Análisis de las variables secundarias

Tabla 5.6. Variables secundarias

| VARIABLE                       | TOTAL<br>n = 45 | GRUPO LIDOCAÍNA<br>n = 22 | GRUPO PLACEBO<br>n = 23 | P     |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| Náuseas y vómitos (n)          | 16 (35,6 %)     | 8 (36,4 %)                | 8 (34,8 %)              | 0,579 |
| Tolerancia oral (n)            |                 |                           |                         |       |
| 6 horas                        | 36 (80 %)       | 17 (77,3 %)               | 19 (82,6 %)             | 0,470 |
| 24 horas                       | 38 (84,4 %)     | 19 (86,4 %)               | 19 (82,6 %)             | 0,526 |
| Días de estancia posquirúrgica | 3 (3-5)         | 3 (3-4,25)                | 3 (2-5)                 | 0,815 |

Nota: Los valores se han expresado en medianas (cuartiles 25 %-75 %), de acuerdo con su distribución (prueba de Shapiro-Wilk). Significación estadística para contrastes de hipótesis con una probabilidad menor del 5 %.

La evaluación de los efectos secundarios incluyó la incidencia de náuseas y vómitos, la tolerancia alimentaria en las primeras horas, y la duración de la estancia hospitalaria posquirúrgica.

### 5.7.1. Náuseas y vómitos

El análisis denotó una ausencia de diferencias en la incidencia de náuseas y vómitos.

### 5.7.2. Tolerancia oral

No hubo diferencias entre los dos grupos respecto a la tolerancia hídrica a las 6 horas de la intervención, ni a las 24 horas para dieta semilíquida.

### 5.7.3. Días de estancia posquirúrgica

La estancia hospitalaria promedio poscirugía fue similar en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas.

## 5.8. Resultados del análisis por subgrupos

### 5.8.1. Categorización de la cirugía hepática

Las intervenciones quirúrgicas se categorizaron en función de la magnitud de la cirugía. Se definió como hepatectomía mayor a las cirugías que implicaron la resección de más de tres segmentos hepáticos, por ello, el resto fueron cirugías con una resección igual o inferior a tres segmentos.

Tabla 5.7. Categoría hepatectomía mayor

|                        | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|------------------------|------------|------------|
| Hepatectomía mayor (n) | 19         | 42,2 %     |
| Hepatectomía menor (n) | 26         | 57,8 %     |
| Total (n)              | 45         | 100 %      |

Nota: Los valores son números (porcentajes).

Al realizar el análisis estadístico para determinar si el grupo hepatectomía mayor o hepatectomía menor podía influir en el consumo total de morfina, no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 5.8. Análisis por subgrupos hepatectomía mayor

| Variable           | Consumo de morfina total<br>(mg/24 horas)             | UNIVARIANTE       |       | REGRESIÓN LINEAL        |       |
|--------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|-------|-------------------------|-------|
|                    |                                                       | Prueba            | p     | Prueba                  | p     |
| Hepatectomía mayor | 12,0 (2-24,5) lidocaína<br>vs.<br>12,0 (8-26) placebo | U de Mann-Whitney | 0,612 | Regresión lineal simple | 0,600 |

Nota: Los valores se han expresado en medianas (cuartiles 25 %-75 %), de acuerdo con su distribución (prueba de Shapiro-Wilk). Significación para pruebas estadísticas con una probabilidad menor del 5 %.

### 5.8.2. Análisis para variables poblacionales y quirúrgicas

Al verificar si el sexo, el origen del tumor o el haber recibido tratamiento neoadyuvante podían influir en los resultados del consumo total de morfina, no se identificaron diferencias a partir de estas categorías.

Tabla 5.9. Análisis univariante de las variables categóricas

| Variable              | Consumo de morfina total (mg/24 horas) | UNIVARIANTE       |       | REGRESIÓN LINEAL        |       |
|-----------------------|----------------------------------------|-------------------|-------|-------------------------|-------|
|                       |                                        | Prueba            | p     | Prueba                  | p     |
| <b>Sexo</b>           | 14 (6-26,5) vs. 10 (2-22)              | U de Mann-Whitney | 0,242 | Regresión lineal simple | 0,276 |
| <b>Origen tumoral</b> | 10 (1-24) vs. 14 (4,5-26)              | U de Mann-Whitney | 0,425 | Regresión lineal simple | 0,520 |
| <b>Neoadyuvancia</b>  | 11 (2,5-18) vs. 14 (4-27)              | U de Mann-Whitney | 0,553 | Regresión lineal simple | 0,525 |

Nota: Los valores se han expresado en medianas (cuartiles 25 %-75 %), de acuerdo con su distribución (prueba de Shapiro-Wilk). Significación para pruebas estadísticas con una probabilidad menor del 5 %.

El análisis de las variables continuas que pudieran influir en el consumo total de morfina evidenció los siguientes resultados del análisis univariante.

Tabla 5.10. Análisis univariante para las variables continuas

| Variable                      | Prueba                  | Análisis univariante        |                   |       |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------|-------|
|                               |                         | Coefficiente de regresión B | (IC 95 % de B)    | p     |
| <b>Edad</b>                   | Regresión lineal simple | -0,442                      | (-0,726—0,158)    | 0,003 |
| <b>Peso</b>                   | Regresión lineal simple | 0,217                       | (-0,086-0,520)    | 0,157 |
| <b>Tiempo de infusión</b>     | Regresión lineal simple | -0,003                      | (-0,033-0,026)    | 0,815 |
| <b>Tiempo de clampaje</b>     | Regresión lineal simple | 0,028                       | (-0,059-0,115)    | 0,521 |
| <b>Peso de la pieza</b>       | Regresión lineal simple | 0,003                       | (-0,012-0,018)    | 0,691 |
| <b>Sangrado</b>               | Regresión lineal simple | -0,003                      | (-0,016-0,011)    | 0,673 |
| <b>Dosis de remifentanilo</b> | Regresión lineal simple | 63,619                      | (-35,601-162,839) | 0,203 |

Nota: Significación para pruebas estadísticas con una probabilidad menor del 5 %.

De acuerdo con los resultados, la edad sí influyó en el consumo total de morfina, así, fue una relación inversa: a mayor edad menor consumo total de morfina. Asimismo, se realizó una regresión lineal múltiple para evaluar el efecto combinado de las variables identificadas en el análisis univariante sobre el consumo total de morfina.

Tabla 5.11. Análisis multivariante para las variables continuas

| Análisis multivariante       |                           |                             |                  |       |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| Variable                     | Prueba                    | Coefficiente de regresión B | (IC 95 % de B)   | p     |
| Edad                         | Regresión lineal múltiple | -0,497                      | (-0,792--0,201)  | 0,002 |
| Peso                         | Regresión lineal múltiple | 0,335                       | (0,043-0,626)    | 0,026 |
| Tiempo de infusión           | Regresión lineal múltiple | -0,018                      | (-0,054-0,018)   | 0,320 |
| Tiempo de clampaje           | Regresión lineal múltiple | 0,071                       | (-0,025-0,167)   | 0,144 |
| Peso de la pieza             | Regresión lineal múltiple | -0,007                      | (-0,022-0,007)   | 0,310 |
| Sangrado                     | Regresión lineal múltiple | 0,004                       | (-0,011-0,019)   | 0,619 |
| Dosis total de remifentanilo | Regresión lineal múltiple | 107,307                     | (10,535-204,078) | 0,031 |

Nota: Significación para pruebas estadísticas con una probabilidad menor del 5 %.

Los resultados del análisis multivariante confirmaron que la edad y el peso tuvieron un efecto significativo en el consumo de morfina, así, a medida que aumentaba la edad, el consumo de morfina disminuía y, a mayor peso, el consumo de morfina aumentaba. La dosis total de remifentanilo intraoperatoria mostró una relación significativa positiva con el consumo de morfina. El resto de variables, incluyendo el tiempo de infusión, el tiempo de clampaje, el peso de la pieza y el sangrado, no mostraron diferencias.

## 5.9. Efectos adversos

Durante el desarrollo del ensayo no se reportaron efectos adversos relacionados la medicación del estudio.



## **6.DISCUSIÓN**



El objetivo principal de este trabajo fue valorar el impacto de la administración endovenosa de lidocaína como adyuvante anestésico en cirugía de resección hepática laparoscópica. Este análisis se enfocó en estudiar la potencial disminución del consumo de opioides en el ámbito posoperatorio, lo que constituye una preocupación importante debido a sus efectos secundarios y riesgos asociados. Por otro lado, se buscó evaluar el rol de la lidocaína en la optimización del proceso de recuperación posquirúrgica. La hipótesis subyacente sugería que, más allá de su efecto analgésico, la lidocaína podría favorecer una pronta recuperación funcional, al minimizar el tiempo de hospitalización y mejorar la calidad y el confort posoperatorio de los pacientes.

## 6.1. Síntesis de los principales hallazgos

La similitud en las variables demográficas y clínicas entre los grupos reportó una homogeneidad de la población de estudio, lo que ha proporcionado una base sólida para la comparación de resultados.

Con el análisis de los resultados de este estudio se destaca que, contrariamente a lo planteado, los hallazgos no demostraron una reducción significativa en la variable principal, el consumo de morfina posoperatoria, comparando las medias del grupo tratado con lidocaína 9 (2-26,5) mg y el grupo placebo 16 (6-24) mg,  $p = 0,480$ . Estos resultados evidenciaron que la lidocaína, administrada en el contexto del estudio, no contribuyó de manera significativa a la disminución del requerimiento de opioides en el periodo intraoperatorio ni posoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía de resección hepática laparoscópica oncológica.

Además, las variables secundarias vinculadas con la incidencia de náuseas y vómitos, la tolerancia oral precoz y la estancia hospitalaria tampoco mostraron diferencias entre los dos grupos. Estos hallazgos establecen interrogantes sobre la efectividad de la lidocaína endovenosa en la mejora de los parámetros de recuperación posquirúrgica en este grupo específico de pacientes.

Este estudio constituye el primer trabajo ejecutado para evaluar la utilidad de la lidocaína endovenosa como adyuvante anestésico y ahorrador de opioides en la cirugía hepática laparoscópica oncológica. En este sentido, solo se halló un trabajo similar sobre la infusión de lidocaína en cirugía hepática realizado por Xu *et al.* (125), donde la mayoría de la muestra incluyó pacientes sometidos a hepatectomías por vía abierta, y con diferente metodología y variable principal. En este contexto, la comparación de los resultados se realizó con los trabajos disponibles con lidocaína que presentaron similitudes en cuanto a abordajes quirúrgicos o una metodología similar.

## 6.2. Variable principal: consumo de morfina en el posoperatorio

### 6.2.1. Cirugía hepática

Xu *et al.* (125) realizaron un ensayo clínico aleatorizado incluyendo 260 pacientes intervenidos de cirugía hepática. De estos 260 pacientes, 62 fueron intervenidos mediante abordaje laparoscópico y 198 a través de abordaje abierto. La variable principal que analizaron fue la incidencia de dolor moderado a severo provocado por el movimiento (al respirar profundamente o toser tres veces) a las 24 horas después de la cirugía. Sin ser la variable principal, en este trabajo se reportó un menor consumo de opioides (expresado como equivalentes de morfina) en las primeras 24 horas de la intervención, aunque los investigadores remarcaron que esta diferencia entre grupos fue mínima y no mostró significación clínica.

Tabla 6.1. Comparativa principales rasgos entre Xu *et al.* (125) y el presente estudio

| VARIABLE                         | Xu <i>et al.</i> (125)                                                                                 | Presente estudio                                                                                  |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>N total</b>                   | 260                                                                                                    | 62                                                                                                |
| <b>Tipo de cirugía</b>           | Hepatectomía (76% abierta, 24% laparoscópica)                                                          | Hepatectomía 100% laparoscópica                                                                   |
| <b>Variable principal</b>        | Dolor moderado-severo a las 24h (movilización)                                                         | Consumo de morfina posoperatoria                                                                  |
| <b>Perfusión de lidocaína</b>    | Intraoperatoria + posoperatoria 72h                                                                    | Solo intraoperatoria                                                                              |
| <b>Dosis de lidocaína</b>        | 1,5 mg/kg en bolo + 1,5 mg/kg/h intraoperatorio + 0,3-1,5 mg/kg/h 72h post IQ (PCA)                    | 1,5 mg/kg en bolo + 2 mg/kg/h intraoperatorio                                                     |
| <b>Consumo de opioides</b>       | Menor en grupo lidocaína, pequeña diferencia sin impacto clínico                                       | Sin diferencias entre grupos                                                                      |
| <b>Resultados secundarios</b>    | No diferencias relevantes en otras variables                                                           | No diferencias en náuseas, vómitos, tolerancia oral, estancia hospitalaria                        |
| <b>Comentarios metodológicos</b> | Mayor proporción de cirugía abierta, perfusión prolongada, variable principal dolor en la movilización | Cirugía mínimamente invasiva, perfusión en intraoperatorio, variable principal consumo de morfina |

Cabe destacar que estos resultados se observaron en el contexto de una cirugía más dolorosa por el abordaje abierto y una perfusión extendida de lidocaína más allá del periodo intraoperatorio. La perfusión se prolongó 72 horas con una bomba de administración de rescate analgésico de opioides y lidocaína en el grupo intervención. Por otra parte, Grassin *et al.* (126) publicaron recientemente resultados sobre pacientes sometidos a cirugía hepática, donde se analizaron las concentraciones de lidocaína y se confirmó su perfil de seguridad en este tipo de intervención; este trabajo no aportó ningún análisis sobre dolor o consumo de opioides posoperatorios. Otro estudio similar de Crouch *et al.* (96) centrado en la farmacocinética y farmacodinámica de la lidocaína en las cirugías de donación hepática en donante vivo mostró un perfil de seguridad favorable para la lidocaína, pero sin aportar resultados sobre dolor ni consumo de opioides.

### 6.2.2. Colecistectomías

Al revisar la literatura de pacientes sometidos a colecistectomía mediante abordaje abierto, se evidenciaron resultados favorables respecto a los efectos de la lidocaína sobre el consumo de opioides, mientras que otros estudios no constatan estos efectos.

Algunas investigaciones observaron efectos analgésicos de la lidocaína en la reducción del consumo de opioides posoperatorios. En 1985, Cassuto *et al.* (97) describieron un menor consumo de meperidina posoperatoria en los pacientes que recibieron lidocaína en infusión; este hallazgo se obtuvo a partir de un ensayo clínico aleatorizado con 20 pacientes. En 1987, Wallin *et al.* (127) encontraron nuevamente efectos analgésicos de la lidocaína en la reducción del consumo de meperidina 24 horas después de la cirugía, según un ensayo doble ciego con 38 pacientes tratados con lidocaína frente a placebo. Por su parte, Rimbäck *et al.* (128) obtuvieron resultados concordantes con las publicaciones previas, con diferencias significativas en un ensayo doble ciego con 30 pacientes que comparaba lidocaína y placebo. Cabe subrayar que en ninguno de estos trabajos se empleó un abordaje laparoscópico, a diferencia de la presente investigación.

En lo relativo a las colecistectomías realizadas mediante abordaje laparoscópico, los hallazgos resultan heterogéneos. Algunos estudios observaron efectos analgésicos de la lidocaína en la reducción del consumo de opioides posoperatorios. Wu *et al.* (129) describieron una disminución en el consumo de meperidina en el grupo que recibió lidocaína, apoyándose en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con 50 pacientes. Asimismo, Lauwick *et al.* (98) apreciaron reducciones en el consumo de fentanilo en el posoperatorio inmediato. Sin embargo, no encontraron diferencias en el consumo de acetaminofeno, oxicodona ni naproxeno en las primeras 24 horas en su ensayo doble ciego con 49 pacientes. Por su parte, Saadawy *et al.* (130) comunicaron una reducción significativa en el uso de morfina posoperatoria, con base en un ensayo aleatorizado y doble ciego con 80 pacientes. Así, Jain *et al.* (131) informaron de una menor utilización de pentazocina y ketorolaco en los pacientes tratados con lidocaína, aunque en su ensayo con 60 sujetos el consumo de opioides figuró como variable secundaria.

Otros estudios no observaron diferencias significativas en el consumo de opioides posoperatorios con el uso de lidocaína. En este sentido, Purper *et al.* (99) no encontraron cambios en la administración de morfina posoperatoria, según un ensayo clínico con 44 pacientes, donde el uso de opioides se consideró variable secundaria. De igual modo, Sarakatsianou *et al.* (132) llevaron a cabo un ensayo con 98 pacientes y no hallaron una disminución en el consumo de tramadol en el grupo tratado con lidocaína.

En tal marco, se inició el análisis con trabajos realizados en cirugía de colecistectomía debido a las similitudes de abordaje y localización con la cirugía hepática. Sin embargo, es preciso

reconocer que las hepatectomías laparoscópicas son procedimientos habitualmente más extensos y complejos, lo que podría influir en los resultados observados. La disparidad en los resultados en los estudios citados refleja la complejidad de establecer una recomendación sobre el rol de la lidocaína en este contexto.

### 6.2.3. Cirugía gástrica

En el ámbito de la cirugía gástrica, los resultados encontrados hasta la fecha sitúan las recomendaciones a favor del uso de lidocaína como ahorrador de opioides. Así, la mayoría de los trabajos realizados no incluyen el consumo de opioides como variable principal, sino que se centran en criterios de función intestinal, estancia hospitalaria y calidad del posoperatorio.

Diversas investigaciones han reportado una reducción en el consumo de opioides posoperatorios con el uso de lidocaína en cirugía bariátrica y cirugía gástrica oncológica. De esta forma, Kim *et al.* (110) observaron una disminución en el consumo de fentanilo posoperatorio en un ensayo aleatorizado y enmascarado con 34 pacientes. Por otro lado, de Oliveira *et al.* (111) encontraron una diferencia media de 10 mg menos en el consumo de morfina en el grupo tratado con lidocaína, con base en un ensayo clínico en cirugía bariátrica con 50 pacientes. Paralelamente, Yon *et al.* (108) replicaron estos resultados en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal, con una reducción en el consumo de fentanilo del grupo lidocaína. En 2020, Sakata *et al.* (112) hallaron una disminución significativa en el consumo de morfina durante las primeras 24 horas en el grupo tratado con lidocaína, según los datos de un estudio aleatorizado y doble ciego con 58 pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Plass *et al.* (113) hallaron una reducción significativa en el consumo de oxicodona posoperatoria en un ensayo clínico controlado con placebo con 178 pacientes, con una diferencia media de 1,7 mg entre el grupo de lidocaína y el control, sin embargo, los investigadores señalaron la escasa relevancia clínica de este resultado. Por su parte, Xueli *et al.* (133) observaron una reducción significativa en los rescates con sulfentanilo en pacientes tratados con altas dosis de lidocaína, con base en un estudio aleatorizado y doble ciego con 135 pacientes, aunque esta no era la variable principal del estudio.

Si bien en este apartado predominan resultados que difieren de los expuestos en esta investigación, cabe destacar el estudio de Plass *et al.* (113), pues es el de mayor muestra de los analizados y, pese a encontrar diferencias, su impacto clínico fue poco relevante.

### 6.2.4. Cirugía de colon

Al evaluar la efectividad de la lidocaína endovenosa en la reducción del consumo de opioides posoperatorios en cirugía colorrectal mediante abordaje abierto, es posible resaltar varios estudios que compararon lidocaína y placebo.

En primer lugar, Kuo *et al.* (101) reportaron una reducción en el consumo de opioides posoperatorios, con una disminución significativa de la analgesia vía epidural en el grupo tratado con lidocaína endovenosa, en comparación con el grupo control tratado con placebo. Cabe destacar que el grupo tratado con analgesia epidural obtuvo consumos más bajos de analgesia posoperatoria que el grupo placebo y el grupo lidocaína endovenosa. Este hallazgo se evidenció en un estudio con 60 pacientes divididos en tres técnicas analgésicas intraoperatorias diferentes: lidocaína endovenosa, placebo y analgesia epidural torácica.

Por el contrario, otros estudios no encontraron diferencias significativas. Herroeder *et al.* (103) no observaron una reducción en el consumo de piritramida posoperatoria en un ensayo clínico con 60 pacientes divididos en dos grupos (lidocaína vs. placebo), donde la variable principal fue la estancia hospitalaria. Asimismo, Staikou *et al.* (134) realizaron un estudio con 60 pacientes comparando analgesia epidural, lidocaína endovenosa y placebo, donde no se encontraron diferencias en el consumo total de morfina en las primeras 48 horas posoperatorias.

Estos trabajos se realizaron en cirugía mediante abordaje abierto, lo que difiere de la técnica laparoscópica y posee unas consideraciones especiales en cuanto a intensidad y fisiopatología del dolor.

Si se consideran los estudios realizados en cirugía colorrectal mediante abordaje laparoscópico, algunos han reportado una reducción en el consumo de opioides posoperatorios con el uso de lidocaína. Kaba *et al.* (81) observaron una disminución significativa en el consumo de piritramida posoperatoria en los pacientes tratados con lidocaína, aunque no era la variable principal del estudio, lo que se obtuvo en un ensayo clínico con 40 participantes divididos en dos grupos. Ahn *et al.* (135) replicaron estos resultados en un ensayo con 55 pacientes, donde se halló una reducción significativa en el consumo de fentanilo posoperatorio en el grupo tratado con lidocaína. Asimismo, Tikuišis *et al.* (105) realizaron un ensayo en cirugía de colon laparoscópica con 64 pacientes donde evaluaron el requerimiento de ketorolaco en el posoperatorio inmediato. Aunque este estudio no empleó el consumo de opioides como variable principal, sus resultados mostraron una reducción en la necesidad de analgesia posoperatoria.

### **6.2.5. Apendicectomía**

Kim *et al.* (107) reportaron una reducción del requerimiento de fentanilo en el posoperatorio inmediato de 68 pacientes sometidos a cirugía de apendicectomía laparoscópica y tratados con placebo o lidocaína. Cabe destacar que esta reducción en el consumo era a expensas de las primeras 4 horas.

### 6.2.6. Revisiones y metaanálisis

Se han publicado diferentes trabajos de revisión (92, 95) y metaanálisis que han tratado de aportar un mayor grado de evidencia sobre el uso de la lidocaína como adyuvante anestésico (82, 89, 90, 91, 136). Respecto a la inclusión de ensayos realizados en cirugía general, el estudio con mayor peso fue el realizado por Weibel *et al.* (124) para la Cochrane Library. En el apartado dedicado al análisis del consumo posoperatorio de opioides, se concluyó que los pacientes tratados con lidocaína obtuvieron un consumo menor de opioides, al alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. En este metaanálisis, como en el resto, se incluyeron ensayos con disparidad de cirugías, abordajes y posologías, y en ninguno se incluyeron pacientes sometidos a cirugía hepática. Debido a esta condición, la gradación de la calidad de la evidencia ofrecida se clasificó como muy baja para el periodo posoperatorio inmediato, y moderada para las primeras 24 horas posoperatorias por los autores. A diferencia de lo observado por Weibel *et al.*, en cirugía hepática laparoscópica no se evidenció reducción en el consumo de morfina, lo que podría atribuirse a particularidades fisiopatológicas, técnicas y farmacológicas propias de este tipo de intervención.

Al observar los resultados reportados por estos trabajos que analizaron la variable principal de forma similar o, al menos, equivalente, se evidencia que los resultados de esta investigación coinciden con lo observado en otros ensayos previos. La originalidad de nuestro trabajo permitió obtener nueva información sobre el rol de la lidocaína como ahorradora de opioides en la cirugía hepática laparoscópica. Según los resultados, no es posible recomendar el uso de lidocaína de forma sistemática como un agente ahorrador de opioides en el periodo posoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía de resección hepática laparoscópica.

## 6.3. Variables secundarias

### 6.3.1. Consumo de opioides intraoperatorios

En el presente estudio, la administración total de remifentanilo se mantuvo con una mediana de 0,06 (0,04-0,09) mcg/kg/min, con homogeneidad en la dosificación entre todos los pacientes y sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Conforme con el análisis comparativo con los principales trabajos en el campo de la cirugía general y abdominal, se exponen las similitudes o diferencias respecto a la presente investigación.

Varios estudios no encontraron diferencias significativas en el consumo de opioides intraoperatorios entre los grupos tratados con lidocaína y placebo. Wallin *et al.* (127) y Rimbäck *et al.* (128) no encontraron diferencias en colecistectomías con abordaje abierto. Por su parte, de Oliveira *et al.* (111) tampoco encontraron diferencias en el consumo total de remifentanilo intraoperatorio en su trabajo sobre cirugía bariátrica laparoscópica.

Entre otros estudios ejecutados en cirugías mediante abordaje laparoscópico, se difiere respecto a lo observado en el abordaje abierto y en estos resultados. Kaba *et al.* (81), en colectomías laparoscópicas, hallaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del consumo intraoperatorio de opioides con el uso de lidocaína. De manera similar, Saadawy *et al.* (130) y Lauwick *et al.* (98), en colecistectomías laparoscópicas, también observaron una reducción significativa en el consumo de opioides intraoperatorios con el uso de lidocaína.

### 6.3.2. Intensidad del dolor posoperatorio

Históricamente, se han considerado las escalas analógicas o verbales del dolor como la mejor variable para evaluar los trabajos realizados en torno al DAP (137). En los últimos tiempos, el consumo de opioides ha sustituido a los contajes de dolor (113, 132, 138), puesto que entre dos grupos de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica no deberían existir diferencias relativas con el dolor percibido o el confort posoperatorio: sería éticamente inaceptable. En el presente trabajo, la similitud obtenida en las escalas de intensidad del dolor entre los grupos de estudio garantiza un correcto abordaje de la analgesia en el grupo lidocaína y en el grupo placebo.

Este patrón homogéneo en la intensidad del dolor, con medianas consistentemente bajas y rangos intercuartílicos similares, sugiere una eficacia comparable del manejo analgésico administrado a los pacientes de ambos grupos. La similitud en los resultados de la intensidad del dolor entre los grupos indica que ningún grupo estuvo en desventaja o recibió un tratamiento analgésico menos efectivo. Por lo tanto, estos resultados pueden interpretarse como un indicativo de la equidad y la calidad del manejo del dolor posoperatorio proporcionado a todos los pacientes participantes en el estudio, lo que deja el requerimiento de opioides como variable principal para la evaluación del efecto analgésico de la lidocaína.

Así, se comparan los resultados con la bibliografía disponible, en ocasiones con trabajos citados que, por similitud en su metodología, permiten comparar y contrastar los resultados.

### 6.3.3. Dolor temprano (1-4 horas)

No todos los estudios publicados recogieron el dolor temprano en las primeras 4 horas posintervención, puesto que algunos no analizaron estos resultados. En el contexto de la cirugía abierta, algunos reportaron una reducción en las puntuaciones de dolor para los grupos tratados con lidocaína en comparación con los grupos control. Entre estos estudios, la investigación de Cassuto *et al.* (97) realizada en colecistectomías abiertas demostró una reducción significativa en las puntuaciones de dolor. Un patrón similar se observó en el estudio de Staikou *et al.* (134) centrado en cirugía colorrectal abierta, donde las diferencias en las puntuaciones de dolor entre los grupos tratados con lidocaína y placebo también fueron estadísticamente significativas.

Sin embargo, no todos los estudios mostraron diferencias claras, así, Herroeder *et al.* (103) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las escalas de dolor posoperatorio. Respecto a las puntuaciones de dolor en cirugías realizadas mediante abordaje laparoscópico, los resultados de los estudios publicados en cirugía abdominal han mostrado una considerable variabilidad.

Algunas investigaciones reportaron una disminución en las puntuaciones de dolor en pacientes tratados con lidocaína en comparación con los grupos control. Saadawy *et al.* (130) observaron una reducción significativa en las puntuaciones de dolor en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, a favor de la lidocaína. De manera similar, Kim *et al.* (110) encontraron una reducción en la percepción del dolor en pacientes sometidos a cirugía gástrica laparoscópica. Por su parte, Ahn *et al.* (135) replicaron estos resultados en un estudio en cirugía colorrectal laparoscópica, con una disminución en las puntuaciones de dolor en el grupo tratado con lidocaína.

Por otro lado, otros estudios no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de dolor posoperatorias con el uso de lidocaína. Lauwick *et al.* (98), en su estudio sobre colecistectomías laparoscópicas, no evidenciaron reducciones en las puntuaciones de dolor. Asimismo, Purper *et al.* (99) obtuvieron resultados concordantes, sin observar cambios significativos en la percepción del dolor en pacientes tratados con lidocaína. De igual modo, Kaba *et al.* (81) no encontraron diferencias en las puntuaciones de dolor posoperatorias en un estudio realizado en colectomías laparoscópicas. En este sentido, estos hallazgos reflejan la disparidad de resultados presentes en la literatura, donde se engloban los obtenidos en esta investigación.

#### **6.3.4. Dolor en las 24 horas posoperatorias**

La mayoría de los estudios en cirugía abdominal con lidocaína evaluaron las escalas de dolor a las 24 horas posoperatorias, con resultados dispares. En nuestro caso, no se denotaron diferencias en las primeras 24 horas entre los pacientes tratados con lidocaína y los tratados con placebo, al igual que en las primeras 4 horas.

De igual forma, varios estudios no encontraron diferencias en las puntuaciones de dolor. Kim *et al.* (110) y Yon *et al.* (108), ambos en gastrectomías laparoscópicas, no observaron reducciones estadísticamente significativas en la intensidad del dolor posoperatorio a las 24 horas. En esta línea de ideas, Lauwick *et al.* (98) en colecistectomías laparoscópicas y Purper *et al.* (99) en el mismo tipo de cirugía tampoco encontraron diferencias. Así, Ahn *et al.* (135), en colectomías laparoscópicas, no mostraron diferencias significativas en las escalas de dolor, lo que se alineó con estos hallazgos.

Por el contrario, algunos estudios hallaron una reducción en las puntuaciones de dolor con el uso de lidocaína. Cassuto *et al.* (97) observaron una disminución del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía abierta. Igualmente, Kaba *et al.* (81), en colectomías laparoscópicas, también reportaron una reducción significativa en la intensidad del dolor.

### 6.3.5. Estancia hospitalaria

El análisis sobre el efecto de la lidocaína endovenosa frente al placebo en la duración de la estancia hospitalaria presenta disparidad de resultados. La mayoría de los estudios en cirugía abdominal no encontraron diferencias en la reducción de la estancia hospitalaria con el uso de lidocaína. Kim *et al.* (110) y Yon *et al.* (108), ambos en gastrectomías laparoscópicas, no observaron reducciones significativas en la duración de la hospitalización, resultados que coinciden con estos hallazgos en cirugía abdominal superior.

Así, Lauwick *et al.* (98) y Purper *et al.* (99), en colecistectomías laparoscópicas, tampoco encontraron diferencias en la estancia hospitalaria. Similarmente, Ahn *et al.* (135), en colectomías laparoscópicas, reportaron resultados concordantes, lo que se alineó con los presentes datos. En procedimientos abdominales abiertos, Koppert *et al.* (139) y Herroeder *et al.* (103), en cirugía colorrectal abierta, tampoco observaron reducciones significativas en la hospitalización. Finalmente, Kim *et al.* (107) publicaron un estudio sobre apendicectomías laparoscópicas donde tampoco se evidenciaron diferencias en la estancia hospitalaria.

Al comparar los resultados de este estudio con los encontrados en la bibliografía sobre la eficacia de la lidocaína endovenosa en la reducción de la duración de la estancia hospitalaria posoperatoria, se denotaron ciertas similitudes y diferencias notables. En este trabajo, la estancia hospitalaria promedio poscirugía fue de 3,0 (2-5) días para el total de los pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con lidocaína y placebo ( $p = 0,815$ ). Este hallazgo es congruente con los trabajos descritos que reportaron una falta de diferencias significativas entre la lidocaína y el placebo en términos de días de hospitalización posquirúrgica.

Algunos estudios encontraron una reducción significativa en la estancia hospitalaria con el uso de lidocaína. En colectomías laparoscópicas, Kaba *et al.* (81) y Tikuišis *et al.* (105) reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la lidocaína. Asimismo, Kim *et al.* (110) observaron una reducción en la duración de la hospitalización con el uso de lidocaína IV. Estos hallazgos sugieren un posible efecto beneficioso de la lidocaína en ciertos contextos clínicos o poblaciones específicas, no obstante, la variabilidad entre estos estudios y los resultados de esta investigación podría deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas o en las características de las intervenciones quirúrgicas.

### 6.3.6. Náuseas y vómitos

En la evaluación de los efectos de la lidocaína endovenosa frente al placebo en la prevención de las náuseas y vómitos posoperatorios, los resultados de la mayoría de trabajos similares al presente estudio tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas. De los estudios realizados en cirugía abdominal, Ahn *et al.* (135), en la investigación en cirugía de colon, reportaron diferencias a favor de la lidocaína en la incidencia de náuseas, pero no de vómitos. En el presente caso, se consideraron las náuseas y los vómitos como una única variable para incrementar la capacidad de detectar diferencias entre grupos. Aun así, no se evidenciaron diferencias entre los grupos de este estudio. Al igual que en el trabajo de Ahn *et al.* (135), otros trabajos separaron las náuseas y vómitos como variables independientes, pero no encontraron diferencias.

### 6.3.7. Tolerancia oral

En cuanto a la elección de la variable de tolerancia oral como parámetro para evaluar la recuperación de la función y motilidad digestiva, se tuvieron en cuenta las recomendaciones actuales de las guías clínicas de recuperación intensificada (140). Fue interesante analizar si la lidocaína podría jugar un rol relevante en la consecución, o no, de las recomendaciones sobre tolerancia precoz.

En nuestro estudio, la tolerancia hídrica a las 6 horas posintervención fue elevada en ambos grupos, lo que alcanzó prácticamente el 80 %, sin encontrar diferencias entre ellos. Respecto a la tolerancia oral a las 24 horas, el porcentaje de pacientes que la completó con éxito se incrementó a más del 85 %, sin encontrar diferencias en este periodo. Estos resultados se alinean con algunos trabajos donde tampoco se observó una mejoría en el retorno del tránsito intestinal o la ingesta oral precoz (110, 128, 139). Cabe destacar que, en la mayoría de artículos, los autores utilizaron el tiempo hasta la primera ventosidad como variable para la evaluación de la función y motilidad intestinal.

Algunos estudios citados han reportado una reducción en el tiempo hasta la primera defecación en pacientes tratados con lidocaína. Kaba *et al.* (81), en un estudio realizado en colectomías laparoscópicas, observaron una disminución en este tiempo en los pacientes que recibieron lidocaína. Ese mismo año, Herroeder *et al.* (103), en cirugía colorrectal abierta, obtuvieron resultados similares, con una reducción significativa en el tiempo hasta la primera defecación en el grupo tratado con lidocaína. De manera similar, Lauwick *et al.* (115) reportaron una disminución en este tiempo en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Por otro lado, otros estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable. Rimbäck *et al.* (128), en colecistectomías abiertas, no evidenciaron reducciones en el tiempo hasta la primera defecación con el uso de lidocaína. De igual modo, Koppert *et al.* (139), en procedimientos abdominales abiertos mayores mixtos, tampoco encontraron diferencias significativas.

Al evaluar el retorno de la motilidad intestinal mediante el tiempo hasta la primera ventosidad, también se hallaron resultados contradictorios. Algunas investigaciones evidenciaron una reducción en este tiempo con el uso de lidocaína. Kaba *et al.* (81) reportaron, en línea con la reducción de la primera defecación, una disminución significativa en el tiempo hasta la primera ventosidad en pacientes tratados con lidocaína. Similarmente, Saadawy *et al.* (130) observaron un efecto comparable en colecistectomías laparoscópicas, con una reducción en este tiempo en el grupo tratado con lidocaína.

Por el contrario, otros estudios no observaron diferencias significativas en esta variable. Rimbäck *et al.* (128), en colecistectomías abiertas, no encontraron reducciones en el tiempo hasta la primera ventosidad. Por su parte, Herroeder *et al.* (103), en cirugía colorrectal abierta, obtuvieron resultados concordantes, sin diferencias significativas. Finalmente, Lauwick *et al.* (115), en colecistectomías laparoscópicas, tampoco reportaron cambios significativos en esta variable con el uso de lidocaína.

Por lo tanto, la variable dicotómica de tolerancia oral exitosa a las 6 y a las 24 horas resulta de mayor simplicidad en su recogida, así como una visión más inmediata sobre el posoperatorio inmediato y los posibles efectos en la recuperación precoz. Así, al extrapolar los hallazgos en el campo de la recuperación en la función gastrointestinal, los resultados observados en la literatura son dispares, y nuestros resultados encajan con lo expuesto por algunos autores.

#### **6.4. Resultados del análisis por subgrupos y ANOVA**

Para analizar con mayor profundidad si alguna condición o variable de la población de estudio podría influir en la variable principal o alguna de las secundarias, se llevó a cabo un análisis por subgrupos. Las intervenciones quirúrgicas se categorizaron en función de la magnitud de la cirugía hepática y se definió como hepatectomía mayor a las cirugías que implicaron la resección de más de tres segmentos hepáticos. Esta categorización de hepatectomías mayores resulta una clasificación habitual y está recogida en los trabajos sobre pacientes sometidos a cirugía hepática (141-143).

El modelo de ANOVA reveló que ni la variable hepatectomía mayor ni el grupo tuvieron un efecto significativo en el consumo total de morfina en 24 horas. La posibilidad de que las

resecciones hepáticas mayores influyeran en el dolor o el consumo posoperatorio de morfina se enfocó en la posibilidad de una mayor duración media de estas intervenciones y mayor tiempo de infusión de lidocaína, así como por la cantidad de parénquima resecado. Sin embargo, en la muestra del presente estudio no hubo diferencias en el tiempo de duración entre las hepatectomías mayores y menores.

Del análisis por subgrupos, se hallaron dos variables poblacionales con resultados estadísticamente significativos, la edad y el peso. Los resultados del modelo de regresión lineal múltiple mostraron que la edad y el peso de los pacientes fueron predictores significativos del consumo de morfina en las primeras 24 horas posoperatorias. Así, se halló una tendencia a disminuir a medida que la edad y el peso incrementaban. Este resultado concuerda con los hallazgos descritos en otros trabajos respecto al dolor agudo (144-147).

En el análisis multivariante se observó una relación significativa entre la dosis total intraoperatoria de remifentanilo y el consumo posoperatorio de morfina. El incremento de los requerimientos posoperatorios en la analgesia de los pacientes tratados con dosis elevadas de remifentanilo durante el periodo quirúrgico ha sido reportado por diferentes estudios. Distintos trabajos reportaron una mayor necesidad de morfina posoperatoria y puntuaciones de dolor más elevadas en los pacientes que recibieron elevadas dosis de remifentanilo intraoperatorio (148-149). Este hecho fue confirmado por Fletcher y Martínez (52) en un metaanálisis que incluyó 27 ensayos clínicos y 1494 pacientes.

## 6.5. Contexto y reflexiones acerca de los resultados

En este estudio, la lidocaína no mostró un efecto ahorrador en el consumo de morfina durante las primeras 24 horas posoperatorias.

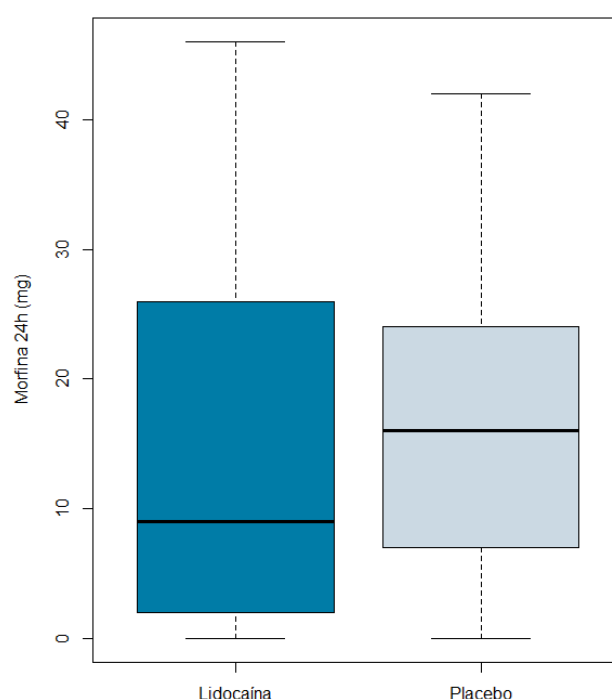


Figura 6.1. Diagrama de cajas y bigotes sobre la variable principal entre grupos. La línea central indica la mediana, los bordes de la caja representan los cuartiles Q1 y Q3 y los bigotes muestran el rango de valores.

Ambos grupos, lidocaína y placebo, tuvieron medias de requerimiento de morfina bajas sin encontrarse diferencias entre ambos, con un consumo medio total de 12 (3-25) mg para todos los participantes. Es congruente con lo reportado en la mayoría de trabajos sobre DAP que el mayor consumo se concentró en las primeras 8 horas posoperatorias (89, 124). En este periodo se administró una mediana de 8 (2-12) mg de morfina en cada grupo.

Estos hallazgos confirman que el manejo inicial del dolor fue efectivo. Además, la intensidad del dolor posquirúrgico, valorado por la ENV, mostró puntuaciones inicialmente bajas con un valor medio de 3 en la primera hora poscirugía, lo que decreció a 1 a las 4 horas, y llegó a 0 a las 24 horas, lo que sugiere un manejo del dolor posoperatorio excepcionalmente eficaz.

Asimismo, la edad y el peso de los participantes resultaron ser variables poblacionales que se relacionaron con el consumo de morfina. El remifentanilo intraoperatorio también mostró una

relación con el consumo de morfina, un evento predecible según la literatura. En la población de estudio la edad media fue de 64 años (54-72), sin diferencias entre grupos; si bien no se puede considerar como una edad muy avanzada, podría ser un factor que ayude a explicar los bajos niveles de consumo de opioides y las puntuaciones de dolor observadas. Este perfil de edad y las bajas dosis de opioides consumidas son un factor a tener en cuenta, puesto que cualquier efecto potencial de la lidocaína no detectado en el presente trabajo, si existiese, sería mínimo y difícil de discernir en este contexto.

A pesar de ello, una hipotética diferencia no detectada difícilmente podría suponer una diferencia clínica significativa, en vista de que los consumos entre grupos se mostraron considerablemente bajos, al igual que la percepción del dolor. En este punto teórico, cabría no perder de vista el estudio de Xu *et al.* (125) que encontró diferencias estadísticamente significativas, pero clínicamente irrelevantes.

Indagando en otros aspectos que puedan aportar luz sobre la ausencia de diferencias al emplear la lidocaína en el presente trabajo, se plantea si la posología utilizada de la lidocaína podría ser un factor clave. Cabe destacar que las dosis administradas en este estudio están dentro de las recomendaciones y no son inferiores a las posologías que han mostrado reducciones en el consumo de opioides en otros contextos quirúrgicos (82, 90, 136). Así, se asume la recomendación de Dunn y Durieux (89) que, en una revisión, observaron que una dosis de 2 mg/kg/h tenía aparentemente más efecto ahorrador que dosis inferiores.

Por otro lado, el periodo de infusión del medicamento como factor farmacocinético que pudiera determinar la ausencia de diferencias es muy poco probable. El tiempo medio de infusión de lidocaína fue de 354 (289-471) minutos, lo que es sustancialmente más extenso que los tiempos de administración reportados en la mayoría de trabajos citados anteriormente que compararon lidocaína contra placebo. Esto remarca que la hipótesis de un tiempo insuficiente de infusión para alcanzar el supuesto efecto analgésico de la lidocaína queda descartada. Por otra parte, el tiempo entre el inicio de la infusión y el inicio de la cirugía, para garantizar el periodo de inicio de acción de la lidocaína, fue cuidadosamente controlado para asegurar que la administración comenzara, al menos, 30 minutos antes de la incisión quirúrgica. Así, la media de tiempo previo a la incisión fue de 75 (65-87,5) minutos en el grupo placebo y de 76 (63,75-95,5) minutos en el grupo lidocaína. La similitud en estos tiempos refuerza la validez del protocolo de administración y descarta este como un factor que puede influir en la ausencia de diferencias significativas observadas.

Por todo lo descrito, descartamos la recomendación de utilizar lidocaína en el intraoperatorio de cirugía hepática laparoscópica. Se podría plantear el uso de lidocaína en cirugías realizadas

mediante abordaje abierto y en grupos de pacientes con predisposición a un elevado consumo de opioides intraoperatorio, según nuestros resultados y los de Xu *et al.* (125).

## 6.6. Fortalezas y limitaciones

Este estudio presenta varias fortalezas que respaldan la validez de sus resultados. En primer lugar, su diseño prospectivo, la aleatorización y el diseño doble ciego que garantizaron la homogeneidad de los grupos lidocaína y placebo minimizaron los sesgos de selección y expectativas en los pacientes y en el equipo investigador. El manejo riguroso de la aleatorización, enmascaramiento y control de pérdidas contribuye a la validez interna. La estandarización de procedimientos y seguimiento detallado aseguran la calidad de los datos. Además, al tratarse de un ensayo clínico fase IV, los hallazgos reflejan la efectividad de la lidocaína en un entorno real de práctica quirúrgica, lo que optimiza la aplicabilidad de los resultados. El protocolo incluyó un seguimiento sistemático de todas las variables analgésicas y de recuperación temprana, así como criterios de exclusión estrictos (insuficiencia renal, cambios de indicación quirúrgica), lo que contribuyó a la seguridad de los participantes y al rigor metodológico. Finalmente, el cumplimiento de los estándares éticos y regulatorios (registro EudraCT: 2020-000717-32, consentimiento informado) refuerza la integridad del estudio.

Dentro de las limitaciones, el tamaño de la muestra, aunque diseñado para identificar posibles diferencias, es relativamente modesto. Esta característica podría restringir la capacidad de extender los resultados obtenidos a una población más diversa y amplia. También la alta tasa inicial de pérdidas que, aunque se solventó incrementando el reclutamiento, creemos que debe ser reflejada. Adicionalmente, la ejecución del estudio en un único centro añade otra limitación en cuanto a la extrapolación de los resultados. Las variaciones inherentes a las prácticas quirúrgicas entre distintas instituciones podrían afectar a la aplicabilidad y relevancia de los hallazgos en otros centros o poblaciones con diferentes características. Aunque se controlaron y homogeneizaron estrictamente las principales variables del estudio, no puede descartarse la posible influencia de algún factor de confusión no identificado que pudiera afectar a los resultados.

Otra limitación es la falta de evaluación de ciertos parámetros posoperatorios que podrían haber proporcionado una comprensión más completa de la eficacia de la lidocaína. Por ejemplo, la medición de marcadores inflamatorios y otros parámetros inmunitarios donde la lidocaína podría jugar un rol relevante.

## 6.7. Recomendaciones

Las recomendaciones a partir de los resultados de este estudio son las siguientes:

1. Descartar el uso rutinario de lidocaína como adyuvante anestésico en cirugía hepática laparoscópica.
2. Considerar la edad del paciente, el peso y las dosis de remifentanilo intraoperatorio en la estrategia analgésica intraoperatoria, debido a que se relacionan con el requerimiento de opioides posoperatorios.
3. Evitar el riesgo asociado con técnicas analgésicas invasivas (epidural, intradural) en hepatectomías laparoscópicas dado el bajo dolor posoperatorio y el escaso consumo de morfina observado.

## 6.8. Resumen

En el presente trabajo, se ha evaluado el impacto de la administración endovenosa de lidocaína como adyuvante anestésico en la cirugía de resección hepática laparoscópica, con énfasis en el consumo de opioides posoperatorios y la mejora de la recuperación posquirúrgica. Contrariamente a lo planteado al inicio, los resultados del estudio no demostraron beneficios significativos de la administración de lidocaína en la reducción del consumo de opioides, ni beneficios en la mejora de otros indicadores de la recuperación posquirúrgica como la incidencia de náuseas y vómitos, la tolerancia oral precoz y la duración de la estancia hospitalaria.

Estos hallazgos sugieren que, en el contexto de la cirugía hepática laparoscópica, la lidocaína endovenosa no aporta ventajas analgésicas o en la recuperación precoz descrita en otros tipos de intervención. La contribución de este estudio recae en proporcionar una evaluación crítica del valor de la lidocaína como adyuvante anestésico en este contexto específico, donde la evidencia era inexistente. La falta de resultados favorables en esta investigación desafía las sugerencias de algunas recomendaciones clínicas y plantea la necesidad de reevaluar el uso de la lidocaína en la cirugía hepática laparoscópica.

## **7.CONCLUSIONES**



En pacientes sometidos a cirugía de resección hepática laparoscópica a los que se les administra lidocaína endovenosa a dosis de 1,5 mg/kg en la inducción, seguida de 2 mg/kg/h durante la intervención, y en comparación con placebo:

1. La lidocaína endovenosa a dichas dosis no presenta ventajas como adyuvante anestésico en la cirugía hepática laparoscópica.
  - No disminuye el consumo posoperatorio de morfina.
  - No disminuye la incidencia de náuseas y vómitos.
  - No mejora la tolerancia oral precoz de la dieta líquida y semilíquida.
  - No disminuye los días de ingreso hospitalario.
2. Los pacientes con un mayor peso y que reciben mayores dosis totales de remifentanilo presentan mayor consumo de morfina en las primeras 24 horas posoperatorias.
3. Los pacientes con mayor edad presentan un menor requerimiento de morfina en las primeras 24 horas posoperatorias.
4. La cirugía hepática laparoscópica no es especialmente dolorosa, con requerimientos modestos de analgesia posoperatoria.
5. La mayoría de pacientes intervenidos completa con éxito el protocolo de recuperación precoz, lo que requiere una estancia hospitalaria corta.



## **8. LÍNEAS DE FUTURO**



Los resultados de este estudio, en el que la perfusión intravenosa de lidocaína no redujo el consumo de opioides tras una resección hepática laparoscópica, abren diversas vías para explorar más a fondo su papel perioperatorio. En primer lugar, sería preferible verificar estos hallazgos externamente en otros centros que empleen diferentes protocolos y técnicas quirúrgicas para ver si los cambios en la práctica clínica impactan en la efectividad de la lidocaína. Del mismo modo, sería prudente investigar cambios en la posología de administración en escalera. Por ejemplo, extender la duración de la perfusión hasta el periodo posoperatorio inmediato, aumentar la dosis de bolo intraoperatorio y la tasa de infusión, todo mientras se mantenga por debajo de las concentraciones tóxicas en plasma.

Por otro lado, incorporar lidocaína en protocolos analgésicos multimodales podría revelar sinergias analgésicas no evidenciadas con su uso de manera aislada. Además, evaluar marcadores inflamatorios y su efecto en la respuesta inmune en pacientes oncológicos ayudaría a determinar si la lidocaína tiene efectos antiinflamatorios o antitumorales relevantes.

Finalmente, sería interesante estudiar poblaciones distintas a la hepatectomía laparoscópica; explorar su uso en cirugías más dolorosas podría arrojar nueva información. Asimismo, la incorporación de estudios de farmacogenética podría ayudar a avanzar hacia una analgesia perioperatoria personalizada que optimice eficacia y seguridad según el perfil metabólico del paciente.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**



1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012 Feb;116(2):248-73. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030
2. Neil MJ, Macrae WA. Post surgical pain- the transition from acute to chronic pain. *Pain Rev*. 2009 Oct;3(2):6-9. doi: 10.1177/204946370900300203
3. 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. doi: 10.1185/03007995.2013.860019
4. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e70-e80. doi: 10.1002/bjs.11477
5. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1618-25. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X
6. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017 Sep 25;10:2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066
7. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012 Aug;13(8):715-24. doi: 10.1016/j.jpain.2012.03.009
8. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008 Jul;101(1):77-86. doi: 10.1093/bja/aen099
9. Althaus A, Arránz Becker O, Moser KH, Lux EA, Weber F, Neugebauer E, *et al*. Postoperative pain trajectories and pain chronification-an empirical typology of pain patients. *Pain Med*. 2018 Dec 1;19(12):2536-2545. doi: 10.1093/pm/pny099
10. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of pain: mechanisms, current understanding, and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 5;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8
11. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the classification of chronic pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11:

- chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):45-52. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001413
12. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Res*. 2017 Jul 4;6:1054. doi: 10.12688/f1000research.11101.1
  13. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res*. 2016 Jun 28;9:457-67. doi: 10.2147/JPR.S105892
  14. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
  15. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, *et al*. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
  16. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth*. 2001 Nov;48(10):1000-10. doi: 10.1007/BF03016591
  17. Sneddon LU. Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology (Bethesda)*. 2018 Jan 1;33(1):63-73. doi: 10.1152/physiol.00022.2017
  18. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 24;19(8):2164. doi: 10.3390/ijms19082164
  19. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery - Oxford International Edition*. 2009;27(12):507-511. doi: 10.1016/j.mpsur.2009.10.013
  20. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2010 Apr;15(2):135-41. doi: 10.1016/j.math.2009.12.001

21. Ng TS, Pedler A, Vicenzino B, Sterling M. Less efficacious conditioned pain modulation and sensory hypersensitivity in chronic whiplash-associated disorders in Singapore. *Clin J Pain*. 2014 May;30(5):436-42. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182a03940
22. Herren-Gerber R, Weiss S, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Di Stefano G, Radanov BP, Curatolo M. Modulation of central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury. *Pain Med*. 2004 Dec;5(4):366-76. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04055.x
23. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000 Oct;93(4):1138-43. doi: 10.1097/00000542-200010000-00040
24. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1246-1258. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668
25. Dunwoody CJ, Krenzischek DA, Pasero C, Rathmell JP, Polomano RC. Assessment, physiological monitoring, and consequences of inadequately treated acute pain. *Pain Manag Nurs*. 2008 Mar;9(1 Suppl):S11-21. doi: 10.1016/j.pmn.2007.11.006
26. Joshi GP, Ogunnaik BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am*. 2005 Mar;23(1):21-36. doi: 10.1016/j.atc.2004.11.013
27. Shea RA, Brooks JA, Dayhoff NE, Keck J. Pain intensity and postoperative pulmonary complications among the elderly after abdominal surgery. *Heart Lung*. 2002 Nov-Dec;31(6):440-9. doi: 10.1067/mhl.2002.129449
28. Lee GI, Neumeister MW. Pain: pathways and physiology. *Clin Plast Surg*. 2020 Apr;47(2):173-180. doi: 10.1016/j.cps.2019.11.001
29. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*. 2015 Apr;156(Suppl 1):S24-S31. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58
30. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones*. 2005;17(2):21-40 [In Spanish].
31. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu Rev Neurosci*. 2018 Jul 8;41:453-473. doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-061522

32. Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol*. 1993 Jul;44(1):8-12. doi: 10.1042/bj2950629
33. Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI. Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jul 15;90(14):6736-40. doi: 10.1073/pnas.90.14.6736
34. Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*. 1992 Dec 18;258(5090):1952-5. doi: 10.1126/science.1335167
35. Law PY, Erickson LJ, El-Kouhen R, Dicker L, Solberg J, Wang W, Miller E, Burd AL, Loh HH. Receptor density and recycling affect the rate of agonist-induced desensitization of mu-opioid receptor. *Mol Pharmacol*. 2000 Aug;58(2):388-98. doi: 10.1124/mol.58.2.388
36. Imai H, Morita M, Morita H, Ohyama T, Tanaka S, Uchida S, Namiki N, Uemura N, Ohashi K. The  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphism 118A>G weakens the pharmacological action of buprenorphine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020 Nov;58(11):626-633. doi: 10.5414/CP203755
37. Todd C, Lefevre EM, Brandner DD, Zugschwert L, Rothwell PE.  $\mu$ -opioid receptor (OPRM1) copy number influences nucleus accumbens microcircuitry and reciprocal social behaviors. *J Neurosci*. 2021 Sep 22;41(38):7965-7977. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2440-20.2021
38. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, *et al*. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Oct;110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149
39. Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Jan;41(1 Pt 2):94-111. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04623.x
40. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci*. 1991;14:219-45. doi: 10.1146/annurev.ne.14.030191.001251
41. Santeularia Vergés MT, Català Puigbò E, Genové Cortada M, Revuelta Rizo M, Moral García MV. Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor posoperatorio en cirugía general

- y digestiva [New trends in the treatment of post-operative pain in general and gastrointestinal surgery]. *Cir Esp*. 2009 Aug;86(2):63-71 [In Spanish]. doi: 10.1016/j.ciresp.2009.03.028
42. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology*. 1980 Dec;53(6):460-6. doi: 10.1097/00000542-198012000-00005
  43. Parron M, Bortolanza F, de Almeida T, Pinheiro V, Poli-Frederico R, Parron K. Patient-Controlled Analgesia (PCA) in acute pain: pharmacological and clinical aspects. In: Maldonado C, editor. *Pain Relief-From Analgesics to Alternative Therapies*. IntechOpen; 2017
  44. Elvir-Lazo OL, White PF, Yumul R, Cruz Eng H. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review. *F1000Res*. 2020 Aug 13;9:F1000 Faculty Rev-983. doi: 10.12688/f1000research.21832.1
  45. Schug S, Palmer G, Scott D, Alcock M, Halliwell R, Mott J. *Acute pain management: scientific evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists; 2020.
  46. Macintyre PE, Loadman JA, Scott DA. Opioids, ventilation and acute pain management. *Anaesth Intensive Care*. 2011 Jul;39(4):545-58. doi: 10.1177/0310057X1103900405
  47. Levy N, Quinlan J, El-Boghdadly K, Fawcett WJ, Agarwal V, Bastable RB, *et al*. An international multidisciplinary consensus statement on the prevention of opioid-related harm in adult surgical patients. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76(4):520-536. doi: 10.1111/anae.15262
  48. Abramowitz L, Béziaud N, Labreze L, Giardina V, Caussé C, Chuberre B, Allaert FA, Perrot S. Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study. *J Med Econ*. 2013 Dec;16(12):1423-33. doi: 10.3111/13696998.2013.851082
  49. Giesa N, Haufe S, Menk M, Weiß B, Spies CD, Piper SK, *et al*. Predicting postoperative delirium assessed by the nursing screening delirium scale in the recovery room for non-cardiac surgeries without craniotomy: a retrospective study using a machine learning approach. *PLOS Digit Health*. 2024 Aug 14;3(8):e0000414. doi: 10.1371/journal.pdig.0000414

50. Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*. 2020 Oct;125(4):492-504. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.063
51. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am*. 2015 Apr;95(2):301-18. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002
52. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014 Jun;112(6):991-1004. doi: 10.1093/bja/aeu137
53. Yu EH, Tran DH, Lam SW, Irwin MG. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia*. 2016 Nov;71(11):1347-1362. doi: 10.1111/anae.13602
54. De Hoogd S, Ahlers SJ, van Dongen EP, van de Garde EM, Hamilton-Ter Brake TA, Dahan A, Tibboel D, Knibbe CA. Is intraoperative remifentanyl associated with acute or chronic postoperative pain after prolonged surgery? An update of the literature. *Clin J Pain*. 2016 Aug;32(8):726-35. doi: 10.1097/AJP.0000000000000317
55. Hansen EG, Duedahl TH, Rømsing J, Hilsted KL, Dahl JB. Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Nov;49(10):1464-70. doi: 10.1111/j.1399-6576.2005.00861.x
56. Alam A, Juurlink DN. The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists. *Can J Anaesth*. 2016 Jan;63(1):61-8. doi: 10.1007/s12630-015-0520-y
57. Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the postoperative period. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1286-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3298
58. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New advances in acute postoperative pain management. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Apr 4;22(5):35. doi: 10.1007/s11916-018-0690-8
59. Berger JM. Opioids in anesthesia. *Semin Anesth Perioper Med Pain*. 2005;24(2):108-119. doi: 10.1053/j.sane.2005.04.001
60. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2019 Jun;122(6):e127-e135. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.018

61. Alexander JC, Patel B, Joshi GP. Perioperative use of opioids: current controversies and concerns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):341-351. doi: 10.1016/j.bpa.2019.07.009
62. Charbonneau G. Managing opioids. *Can Fam Physician.* 2018 Mar;64(3):237.
63. Skolnick P. The opioid epidemic: crisis and solutions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018 Jan 6;58:143-159. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052534
64. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N Engl J Med.* 2016 Jan 14;374(2):154-63. doi: 10.1056/NEJMra1508490
65. Valdiserri R, Khalsa J, Dan C, Holmberg S, Zibbell J, Holtzman D, Lubran R, Compton W. Confronting the emerging epidemic of HCV infection among young injection drug users. *Am J Public Health.* 2014 May;104(5):816-21. doi: 10.2105/AJPH.2013.301812
66. Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br J Cancer.* 2014 Aug 26;111(5):866-73. doi: 10.1038/bjc.2014.384
67. Patino MA, Ramirez RE, Perez CA, Feng L, Kataria P, Myers J, Cata JP. The impact of intraoperative opioid use on survival after oral cancer surgery. *Oral Oncol.* 2017 Nov;74:1-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.09.006
68. Zajączkowska R, Leppert W, Mika J, Kocot-Kępska M, Woroń J, Wrzosek A, Wordliczek J. Perioperative immunosuppression and risk of cancer progression: the impact of opioids on pain management. *Pain Res Manag.* 2018 Sep 19;2018:9293704. doi: 10.1155/2018/9293704
69. Grandhi RK, Lee S, Abd-Elseyed A. Does opioid use cause angiogenesis and metastasis? *Pain Med.* 2017 Jan 1;18(1):140-151. doi: 10.1093/pm/pnw132
70. Nguyen J, Luk K, Vang D, Soto W, Vincent L, Robiner S, Saavedra R, Li Y, Gupta P, Gupta K. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth.* 2014 Jul;113(Suppl 1):i4-13. doi: 10.1093/bja/aeu090

71. Singleton PA, Garcia JG, Moss J. Synergistic effects of methylnaltrexone with 5-fluorouracil and bevacizumab on inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *Mol Cancer Ther.* 2008 Jun;7(6):1669-79. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2217
72. Lennon FE, Mirzapooiazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the  $\mu$ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology.* 2012 Apr;116(4):857-67. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824babe2
73. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11(4):255-60. doi: 10.1159/000078444
74. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Jan;21(1):3. doi: 10.1007/s11916-017-0607-y
75. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Dec;23(6):697-703. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833fad0a
76. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg.* 2017 Jul 1;152(7):691-697. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898
77. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential elements of multimodal analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiol Clin.* 2017 Jun;35(2):e115-e143. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018
78. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013 Jun;21(3):201-32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x
79. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):583-595. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.001

80. Bhatia A. Ketamine as an adjunct to patient-controlled analgesia: why, for whom, and how much? *Can J Anaesth*. 2016 Mar;63(3):262-4. doi: 10.1007/s12630-015-0552-3
81. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007 Jan;106(1):11-8; discussion 5-6. doi: 10.1097/00000542-200701000-00007
82. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008 Nov;95(11):1331-8. doi: 10.1002/bjs.6375
83. Esteve N, Ferrer A, Sansaloni C, Mariscal M, Torres M, Mora C. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection: safety and effectiveness. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017 Feb;64(2):86-94. [In English and Spanish]. doi: 10.1016/j.redar.2016.06.006
84. Page AJ, Ejaz A, Spolverato G, Zavadsky T, Grant MC, Galante DJ, Wick EC, Weiss M, Makary MA, Wu CL, Pawlik TM. Enhanced recovery after surgery protocols for open hepatectomy-physiology, immunomodulation, and implementation. *J Gastrointest Surg*. 2015 Feb;19(2):387-99. doi: 10.1007/s11605-014-2712-0
85. Tzimas P, Prout J, Papadopoulos G, Mallett SV. Epidural anaesthesia and analgesia for liver resection. *Anaesthesia*. 2013 Jun;68(6):628-35. doi: 10.1111/anae.12191
86. Borzellino G, Francis NK, Chapuis O, Krastinova E, Dyeve V, Genna M. Role of epidural analgesia within an ERAS program after laparoscopic colorectal surgery: a review and meta-analysis of randomised controlled studies. *Surg Res Pract*. 2016;2016:7543684. doi: 10.1155/2016/7543684
87. Sharma M, Cubas G, Cottam S, Gill J. Postoperative analgesia in laparoscopic liver resection: an international survey. *Edorium J Anesth*. 2016;(2):14-19. doi: 10.5348/A05-2016-8-OA-4
88. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs*. 2018 Aug;78(12):1229-1246. doi: 10.1007/s40265-018-0955-x
89. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 2017 Apr;126(4):729-737. doi: 10.1097/ALN.0000000000001527

90. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011 Jan;58(1):22-37. doi: 10.1007/s12630-010-9407-0
91. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012 Nov;55(11):1183-94. doi: 10.1097/DCR.0b013e318259bcd8
92. Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *Br J Pain*. 2017 Feb;11(1):23-31. doi: 10.1177/2049463716676205
93. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Afshari A, Kranke P. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016 Jun;116(6):770-83. doi: 10.1093/bja/aew101
94. Aldrete JA, Homatas J, Boyes RN, Starzl TE. Effects of hepatectomy on the disappearance rate of lidocaine from blood in man and dog. *Anesth Analg*. 1970 Sep-Oct;49(5):687-90. doi: 10.1213/00000539-197009000-00007
95. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1149-63. doi: 10.2165/10898560-000000000-00000
96. Crouch CE, Wilkey BJ, Hendrickse A, Kaizer AM, Schniedewind B, Christians U, Henthorn TK, Fernandez-Bustamante A. Lidocaine intraoperative infusion pharmacokinetics during partial hepatectomy for living liver donation. *Anesthesiology*. 2023 Jan 1;138(1):71-81. doi: 10.1097/ALN.0000000000004422
97. Cassuto J, Wallin G, Höglström S, Faxén A, Rimbäck G. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth Analg*. 1985 Oct;64(10):971-4. doi: 10.1213/00000539-198510000-00005
98. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, Mistraletti G, Feldman L, Fried G, Carli F. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in

- patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008 Nov;55(11):754-60. doi: 10.1007/BF03016348
99. Ortiz MP, Godoy MC, Schlosser RS, Ortiz RP, Godoy JP, Santiago ES, Rigo FK, Beck V, Duarte T, Duarte MM, Menezes MS. Effect of endovenous lidocaine on analgesia and serum cytokines: double-blinded and randomized trial. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:70-77. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.07.021
  100. Zhao JB, Li YL, Wang YM, Teng JL, Xia DY, Zhao JS, Li FL. Intravenous lidocaine infusion for pain control after laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9771. doi: 10.1097/MD.00000000000009771
  101. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth*. 2006 Nov;97(5):640-6. doi: 10.1093/bja/ael217
  102. Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, Rowlingson JC, Thompson PW, Barclay M, Sawyer RG, Friel CM, Foley E, Durieux ME. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Jul-Aug;35(4):370-6. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181e8d5da
  103. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Böttiger BW, Bauer H, Dijkgraaf MG, Durieux ME, Hollmann MW. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):192-200. doi: 10.1097/SLA.0b013e31805dac11
  104. Ho MLJ, Kerr SJ, Stevens J. Intravenous lidocaine infusions for 48 hours in open colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2018 Feb;71(1):57-65. doi: 10.4097/kjae.2018.71.1.57
  105. Tikuišis R, Miliauskas P, Samalavičius NE, Žurauskas A, Samalavičius R, Zabulis V. Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech Coloproctol*. 2014 Apr;18(4):373-80. doi: 10.1007/s10151-013-1065-0
  106. Dewinter G, Coppens S, Van de Velde M, D'Hoore A, Wolthuis A, Cuypers E, Rex S. Quadratus lumborum block versus perioperative intravenous lidocaine for postoperative

- pain control in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2018 Nov;268(5):769-775. doi: 10.1097/SLA.0000000000002888
107. Kim TH, Kang H, Hong JH, Park JS, Baek CW, Kim JY, Jung YH, Kim HK. Intraperitoneal and intravenous lidocaine for effective pain relief after laparoscopic appendectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surg Endosc.* 2011 Oct;25(10):3183-90. doi: 10.1007/s00464-011-1684-3
  108. Yon JH, Choi GJ, Kang H, Park JM, Yang HS. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can J Surg.* 2014 Jun;57(3):175-82. doi: 10.1503/cjs.009613
  109. Kang JG, Kim MH, Kim EH, Lee SH. Intraoperative intravenous lidocaine reduces hospital length of stay following open gastrectomy for stomach cancer in men. *J Clin Anesth.* 2012 Sep;24(6):465-70. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.02.006
  110. Kim TH, Kang H, Choi YS, Park JM, Chi KC, Shin HY, Hong JH. Pre- and intraoperative lidocaine injection for preemptive analgesics in laparoscopic gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013 Aug;23(8):663-8. doi: 10.1089/lap.2012.0542
  111. De Oliveira GS Jr, Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obes Surg.* 2014 Feb;24(2):212-8. doi: 10.1007/s11695-013-1077-x
  112. Sakata RK, de Lima RC, Valadão JA, Leal PC, Moura EC, Cruz VP, de Oliveira CM. Randomized, double-blind study of the effect of intraoperative intravenous lidocaine on the opioid consumption and criteria for hospital discharge after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020 Apr;30(4):1189-1193. doi: 10.1007/s11695-019-04340-2
  113. Plass F, Nicolle C, Zamparini M, Al Issa G, Fiant AL, Le Roux Y, Gérard JL, Fischer MO, Alvès A, Hanouz JL. Effect of intra-operative intravenous lidocaine on opioid consumption after bariatric surgery: a prospective, randomised, blinded, placebo-controlled study. *Anaesthesia.* 2021 Feb;76(2):189-198. doi: 10.1111/anae.15150
  114. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after

- propofol-remifentanil-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Jan;27(1):41-6. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832d5426
115. Lauwick S, Kim DJ, Mistraletti G, Carli F. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion. *Br J Anaesth.* 2009 Aug;103(2):213-9. doi: 10.1093/bja/aep103
  116. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg.* 1998 Feb;86(2):235-9. doi: 10.1097/00000539-199802000-00003
  117. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, Zaky S, Benzel E, Bingaman W, Kurz A. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology.* 2013 Oct;119(4):932-40. doi: 10.1097/ALN.0b013e318297d4a5
  118. Ramirez MF, Tran P, Cata JP. The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine on natural killer cell cytotoxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2015 Jan-Feb;40(1):43-8. doi: 10.1097/AAP.0000000000000191
  119. Piegeler T, Schläpfer M, Dull RO, Schwartz DE, Borgeat A, Minshall RD, Beck-Schimmer B. Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNF $\alpha$ -induced invasion of lung adenocarcinoma cells in vitro by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase. *Br J Anaesth.* 2015 Nov;115(5):784-91. doi: 10.1093/bja/aev341
  120. Zhang L, Hu R, Cheng Y, Wu X, Xi S, Sun Y, Jiang H. Lidocaine inhibits the proliferation of lung cancer by regulating the expression of GOLT1A. *Cell Prolif.* 2017 Oct;50(5):e12364. doi: 10.1111/cpr.12364
  121. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg.* 2009 Nov;109(5):1464-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181bab1bd
  122. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000 Sep;93(3):858-75. doi: 10.1097/00000542-200009000-00038

123. Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2017 Sep;45:8-13. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.07.042
124. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 4;6(6):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub3
125. Xu Y, Ye M, Liu F, Hong Y, Kang Y, Li Y, Li H, Xiao X, Yu F, Zhou M, Zhou L, Jiang C. Efficacy of prolonged intravenous lidocaine infusion for postoperative movement-evoked pain following hepatectomy: a double-blinded, randomised, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2023 Jul;131(1):113-121. doi: 10.1016/j.bja.2023.03.026
126. Grassin P, Descamps R, Bourguine J, Lubrano J, Fiant AL, Lelong-Boulouard V, *et al*. Safety of perioperative intravenous lidocaine in liver surgery: a pilot study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2024 Apr-Jun;40(2):242-247. doi: 10.4103/joacp.joacp\_391\_22
127. Wallin G, Cassuto J, Högstöm S, Lindén I, Faxén A, Rimbäck G, Hedner T. Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1987 Oct;66(10):1008-13.
128. Rimbäck G, Cassuto J, Tollesson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg*. 1990 Apr;70(4):414-9.
129. Wu CT, Borel CO, Lee MS, Yu JC, Liou HS, Yi HD, Yang CP. The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2005 Feb;100(2):448-453. doi: 10.1213/01.ANE.0000142551.92340.CC
130. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, Abd-Elmaksoud AM, Tolba OM. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 May;54(5):549-56. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02165.x
131. Jain S, Khan RM. Effect of peri-operative intravenous infusion of lignocaine on haemodynamic responses to intubation, extubation and post-operative analgesia. *Indian J Anaesth*. 2015 Jun;59(6):342-7. doi: 10.4103/0019-5049.158733
132. Sarakatsianou C, Perivoliotis K, Baloyiannis I, Georgopoulou S, Tsiaka A, Tzovaras G. Efficacy of intraoperative intravenous lidocaine infusion on postoperative opioid

- consumption after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 May 18;408(1):197. doi: 10.1007/s00423-023-02937-x
133. Lv X, Li X, Guo K, Li T, Yang Y, Lu W, Wang S, Liu S. Effects of systemic lidocaine on postoperative recovery quality and immune function in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy. *Drug Des Devel Ther*. 2021 May 3;15:1861-1872. doi: 10.2147/DDDT.S299486
  134. Staikou C, Avramidou A, Ayiomamitis GD, Vrakas S, Argyra E. Effects of intravenous versus epidural lidocaine infusion on pain intensity and bowel function after major large bowel surgery: a double-blind randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg*. 2014 Dec;18(12):2155-62. doi: 10.1007/s11605-014-2659-1
  135. Ahn E, Kang H, Choi GJ, Park YH, Yang SY, Kim BG, Choi SW. Intravenous lidocaine for effective pain relief after a laparoscopic colectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Surg*. 2015 Mar;100(3):394-401. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00225.1
  136. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, *et al*. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 16;(7):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 04;6:CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub3
  137. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth*. 2017 Mar 1;118(3):424-429. doi: 10.1093/bja/aew466
  138. Tovikkai P, Rogers SJ, Cello JP, McKay RE. Intraoperative lidocaine infusion and 24-hour postoperative opioid consumption in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2020 Aug;16(8):1124-1132. doi: 10.1016/j.soard.2020.04.026
  139. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004 Apr;98(4):1050-1055. doi: 10.1213/01.ANE.0000104582.71710.EE

140. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Sep;33(3):259-267. doi: 10.1016/j.bpa.2019.07.016
141. Reddy SK, Tsung A, Geller DA. Laparoscopic liver resection. *World J Surg.* 2011 Jul;35(7):1478-86. doi: 10.1007/s00268-010-0906-5
142. Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, Chan KM, Lee WC, Chen MF. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. *Surgery.* 2010 May;147(5):676-85. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.043
143. Weinberg L, Ianno D, Churilov L, Mcguigan S, Mackley L, Banting J, Shen SH, Riedel B, Nikfarjam M, Christophi C. Goal directed fluid therapy for major liver resection: a multicentre randomized controlled trial. *Ann Med Surg (Lond).* 2019 Jul 10;45:45-53. doi: 10.1016/j.amsu.2019.07.003
144. van Dijk JFM, Zaslansky R, van Boekel RLM, Cheuk-Alam JM, Baart SJ, Huygen FJPM, Rijdsdijk M. Postoperative pain and age: a retrospective cohort association study. *Anesthesiology.* 2021 Dec 1;135(6):1104-1119. doi: 10.1097/ALN.0000000000004000
145. Lendrum J, Freeman T, Dayton MR, Hogan C, Park A, Forster JE, Greatens M. Influence of body mass index (BMI) on postoperative opioid requirements in primary total joint arthroplasty patients. *J Orthop.* 2021 Feb 20;24:121-125. doi: 10.1016/j.jor.2021.02.028
146. Simhan H, Figueroa H. Association of body mass index with pain and opioid use after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(1).
147. Kim JH, Sohn JH, Lee JJ, Kwon YS. Age-related variations in postoperative pain intensity across 10 surgical procedures: a retrospective study of five hospitals in South Korea. *J Clin Med.* 2023 Sep 12;12(18):5912. doi: 10.3390/jcm12185912
148. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth.* 1999 Sep;46(9):872-7. doi: 10.1007/BF03012978
149. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg.* 1998 Jun;86(6):1307-11. doi: 10.1097/00000539-199806000-00033

## **10. ANEXOS**



## 10.1. Anexo 1. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

PROTOCOLO LIDO  
V5 (17/07/2020)

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

Título: Lidocaína como adyuvante anestésico en la cirugía laparoscópica abdominal alta.

Investigador Principal: Guillem Pla Escrivà

Promotor: Servei d'Anestesiologia i reanimació, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

#### Información general

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación (arriba mencionado) que se está llevando a cabo en este hospital (servicio de Anestesiología y reanimación) y al que se le invita a participar. El estudio ya ha sido revisado y aprobado por el Comité ético de Investigación Clínica (CEIC) de este hospital.

La colaboración que le pedimos es muy sencilla, pero antes de hacer nada, necesitamos su consentimiento libre y voluntario. Por eso queremos proporcionarle la información correcta y suficiente para que pueda valorar si quiere o no participar en el estudio. Para 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 o no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### Descripción y objetivo del estudio

El control del dolor agudo postoperatorio es uno de los principales retos para la medicina perioperatoria. En consecuencia, la búsqueda de fármacos que permitan disminuir el consumo de opiáceos ha supuesto una línea importante de investigación dentro de la Anestesiología. El fármaco que usaremos como adyuvante analgésico en este estudio es la lidocaína, un anestésico local que ha sido objeto de estudio por sus efectos analgésicos en las últimas décadas. Cabe destacar que la toxicidad y efectos secundarios de la administración endovenosa de lidocaína, dentro de la posología habitual, es extremadamente rara. El objetivo del estudio es demostrar que la administración de lidocaína permite disminuir el uso de morfínicos durante el post operatorio. Esto permitiría reducir las complicaciones derivadas de los opiáceos por ejemplo, las náuseas y vómitos o el íleo paralítico que retrasan el proceso de recuperación.

En este estudio hay dos ramas de tratamiento y podrá ser asignado de manera aleatoria a una de las dos ramas con idéntica probabilidad.

Ambas ramas recibirán el tratamiento habitual consistente en la medicación anestésica estándar recomendada por las guías de las principales sociedades de anestesia europeas para cirugía abdominal.

En la rama de lidocaína, se añadirá al tratamiento habitual, la lidocaína, que será administrada durante el intraoperatorio, mientras que el grupo control recibirá placebo añadido a la medicación habitual.

En este estudio se le pedirá el cumplimiento de unos cuestionarios de calidad de vida y sobre el dolor, se y realizarán análisis clínicos ya establecidos por práctica clínica habitual.

La lesión quirúrgica produce cambios mediados por sustancias denominadas citoquinas, producidas por el sistema inmunitario en el lugar de la lesión. Además, son responsables de la respuesta inflamatoria y para promover la curación del tejido lesionado Después de un trauma o infección severa, una producción exagerada y persistente de citoquinas tiene lugar y podría llevar a lesiones orgánicas, fallo multiorgánico y muerte.

Se ha descrito que la lidocaína tiene propiedades antiinflamatorias que reflejan una reducción de citoquinas y por tanto, disminuyen la inflamación

Para estudiar esta respuesta inflamatoria se le pedirá una muestra adicional de sangre, previa firma del consentimiento informado, que se guardará en una colección privada y que está registrada en el Instituto Carlos III con código de registro en el ISCIII C.0006131. Se recogerá muestra en 4 tiempos: momento de ingreso, post operatorio inmediato, a las 12 horas y las 24 horas del fin de la intervención.

Una vez finalizado el proyecto, el sobrante de estas muestras serán destruidas o bien pueden ser almacenadas en la misma colección privada para futuras investigaciones en la misma línea de investigación previo consentimiento.

#### Riesgos de la administración de los medicamentos

La administración de lidocaína puede dar lugar a algunos efectos adversos de incidencia rara como son dificultad para respirar, prurito, rash cutáneo, hinchazón de la piel, dolor en el punto de inyección, ansiedad o nerviosismo, mareos, somnolencia, sensación de frío, calor o entumecimiento.

Al ser un estudio de bajo nivel de intervención, no es necesaria una póliza específica. Los pacientes estarán cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

#### Confidencialidad

Toda la información recopilada sobre usted, incluidas las muestras, se identificarán con un número para garantizar que se mantiene la confidencialidad de su identidad. Su privacidad está regulada por la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD), publicada en el BOE el 6 de diciembre de 2018.

Responsable del tratamiento de los datos: Dr. Guillem Pla, Servicio de Anestesiología y Reanimación, teléfono de contacto 972 94 02 00 o email: [guiplaes@gmail.com](mailto:guiplaes@gmail.com)

Finalidad de la recogida de datos: Investigación Biomédica.

Destinatarios de la información: No habrá cesión a terceros de la información. Plazo máximo de conservación de los datos: 4 años.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar sus datos a un tercero autorizado (portabilidad), para lo cual deberá dirigirse al investigador principal responsable de tratamiento en las siguientes direcciones (Dr. Guillem Pla, Servicio de Anestesiología y Reanimación, teléfono de contacto 972 94 02 00 o email: [guiplaes@gmail.com](mailto:guiplaes@gmail.com)).

Sus datos serán tratados informáticamente y se incorporarán a un sistema automatizado de datos de carácter personal que cumple con todas las medidas de seguridad de acceso restringido al objetivo descrito en este documento.

Para garantizar la confidencialidad de la información obtenida se realizará:

1) *codificación o pseudoanonimización*: Sus datos y la muestra estarán identificados mediante un código y solo el médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la Administración sanitaria o requerimiento legal.

PROTOCOLO LIDO  
V5 (17/07/2020)

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos imprescindibles necesarios para poder realizar el estudio, y que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la Seguridad Social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Sus datos personales serán tratados bajo la responsabilidad del Hospital Universitari Josep Trueta con CIF Q5855029D con dirección en Av. de Francia (s/n) y teléfono 972 94 02 00 correo electrónico: [rpgd.girona.ics@gencat.cat](mailto:rpgd.girona.ics@gencat.cat).

Igualmente se le informa que usted podrá realizar cualquier consulta sobre este tratamiento ante la Delegación de Protección de Datos de la Administración. El dato de contacto de la Delegación de Protección de Datos es correo electrónico: [dpd@ticsalutsocial.cat](mailto:dpd@ticsalutsocial.cat). En cualquier caso, usted puede dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos para cualquier reclamación derivada del tratamiento de sus datos personales.

Por cualquier duda, usted puede dirigirse a:

Dr Guillem Pla: [guiplaes@gmail.com](mailto:guiplaes@gmail.com) Teléfono 972940200 (ext 2226)

Dr Bernat Lloret: [bernatlloret@gmail.com](mailto:bernatlloret@gmail.com) Teléfono 972940200 (ext 2226)

Si usted está de acuerdo en participar de forma voluntaria en este estudio debe rellenar el consentimiento informado que se adjunta a continuación.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE**

Yo, \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del paciente)

- He leído la hoja de información
- He podido hacer preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- Mi decisión de participar es completamente voluntaria. Puedo cambiar de opinión y/o retirarme del estudio en cualquier momento, sin que se vea perjudicada mi asistencia médica o mis derechos legales.
- Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar mis datos a un tercero autorizado (portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales
- En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que me puedan interesar a mí o a mis familiares: *(indicar una de las casillas)*

☐ Quiero ser informado.

☐ No quiero ser informado, pero acepto que mi médico contacte con mis familiares si dichos resultados les pueden afectar.

I libremente, doy mi consentimiento para participar en el estudio con muestras de :

Sangre ☐

Si hubiera excedente de la muestra, confirmo que se me ha advertido sobre las opciones de destinación de la misma al finalizar el proyecto del estudio

En este sentido

Solicito la destrucción de la muestra excedente ☐

Permito que las mis muestras sean introducidas en la colección privada con registro C.0006131

Sí ☐ No ☐

He hablado con \_\_\_\_\_  
(nombre del investigador)

Doy mi consentimiento para participar en el estudio.

\_\_\_\_\_  
Fecha:

Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha:

Firma del Investigador

## 10.2. Anexo 2. Full d'informació al pacient i consentiment informat

PROTOCOL LIDO  
V5 (17/07/2020)

### FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT I CONSENTIMENT INFORMAT

#### FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT

**TÍTOL:** Lidocaïna com adjuvant anestèsic en la cirurgia laparoscòpica abdominal alta.

---

Investigador Principal: Guillem Pla Escrivà

Promotor: Servei d'Anestesiologia i Reanimació, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

#### Informació general

Ens dirigim a vostè per a informar-lo sobre un estudi de recerca (a dalt esmentat) que s'està duent a terme en aquest hospital (servei d'Anestesiologia i reanimació) i al qual se'li convida a participar. L'estudi ja ha estat revisat i aprovat pel Comitè d'ètica de Recerca Clínica (CEIC) d'aquest hospital.

La col·laboració que li demanem és molt senzilla, però abans de fer res, necessitem el seu consentiment lliure i voluntari. Per això volem proporcionar-li la informació correcta i suficient perquè pugui valorar si vol o no participar en l'estudi. Per a això, llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarim els dubtes que li puguin sorgir.

#### Participació voluntària

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir o no participar o canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense que per això s'alteri la relació amb el seu metge ni es produeixi cap perjudici en el seu tractament.

#### Descripció i objectiu de l'estudi

El control del dolor agut postoperatori és un dels principals reptes per a la medicina peroperatoria. En conseqüència, la cerca de fàrmacs que permetin disminuir el consum de opíoides ha suposat una línia important de recerca dins de l'Anestesiologia. El fàrmac que usarem com a adjuvant analgèsic en aquest estudi és la lidocaïna, un anestèsic local que ha estat objecte d'estudi pels seus efectes analgèsics en les últimes dècades. Cal destacar que la toxicitat i efectes secundaris de l'administració endovenosa de lidocaïna, dins de la posologia habitual, és extremadament rara. L'objectiu de l'estudi és demostrar que l'administració de lidocaïna permet disminuir l'ús de mòrfics durant el post operatori. Això permetria reduir les complicacions derivades dels opíoides com per exemple, les nàusees i vòmits o l'ili paralític que retarden el procés de recuperació.

En aquest estudi hi ha dues branques de tractament i podrà ser assignat de manera aleatòria a una de les dues branques amb idèntica probabilitat.

Totes dues branques rebran el tractament habitual consistent en la medicació anestèsica estàndard recomanada per les guies de les principals societats d'anestèsia europees per a cirurgia abdominal.

En la branca de lidocaïna, s'afegirà al tractament habitual, la lidocaïna, que serà administrada durant el intraoperatori, mentre que el grup control rebrà placebo afegit a la medicació habitual.

En aquest estudi se li demanarà que ompli uns qüestionaris de qualitat de vida i sobre el dolor i es realitzaran les anàlisis clíniques ja establertes per pràctica clínica habitual.

La lesió quirúrgica produeix canvis mediats per substàncies denominades citoquines, produïdes pel sistema immunitari en el lloc de la lesió. A més, són responsables de la resposta inflammatòria i per a promoure la curació del teixit lesionat. Després d'un trauma o infecció severa, una producció exagerada i persistent de citoquines té lloc i podria portar a lesions orgàniques.

S'ha descrit que la lidocaïna té propietats antiinflamatòries que reflecteixen una reducció de citoquines i per tant, disminueixen la inflamació.

Per estudiar aquesta resposta inflammatòria se li demanarà una mostra addicional de sang, prèvia signatura del consentiment informat, que es guardarà en una col·lecció privada i que està registrada a l'Institut Carlos III amb codi de registre a l'ISCIII C.0006131. Es recollirà mostra en 4 temps: moment d'ingrés, post operatori immediat, a les 12 hores i a les 24 hores de la fi de la intervenció.

Un cop finalitzat el projecte, el sobrant d'aquestes mostres seran destruïdes o bé poden ser emmagatzemades en el la mateixa col·lecció privada per a futures investigacions en la mateixa línia d'investigació previ consentiment

#### Riscos de l'administració dels medicaments

L'administració de lidocaïna pot donar lloc a alguns efectes adversos d'incidència rara com són dificultat per a respirar, prujia, rash cutani, inflamació de la pell, dolor en el punt d'injecció, ansietat o nerviosisme, marejos, somnolència, sensació de fred, calor o entumiment.

A l'ésser un estudi de baix nivell d'intervenció, no és necessària una pòlissa específica. Els pacients estaran coberts per l'assegurança de responsabilitat civil professional del centre sanitari on es dugui a terme l'assaig clínic.

#### Confidencialitat

Tota la informació recopilada sobre vostè, incloses les mostres, s'identificaran amb un número per a garantir que es manté la confidencialitat de la seva identitat. La seva privacitat està regulada per la nova legislació a la UE sobre dades personals, en concret Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de Protecció de Dades Personals i garantia dels drets digitals (LOPDGDD), publicada en el BOE el 6 de desembre de 2018.

Responsable del tractament de les dades: Dr. Guillem Pla, Servei d'Anestesiologia i Reanimació, telèfon de contacte 972 94 02 00 o email: guiplaes@gmail.com

Finalitat de la recollida de dades: Recerca Biomèdica.

Destinatari de la informació: No hi haurà cessió a tercers de la informació. Termini màxim de conservació de les dades: 4 anys.

El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajustarà al que es disposa en la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal i garantia dels drets digitals.

D'acord amb el que estableix la legislació esmentada, vostè pot exercir els drets d'accés, rectificació, supressió, oposició, limitació del tractament de dades, fins i tot a traslladar les seves dades a un tercer autoritzat (portabilitat), per a això haurà de dirigir-se a l'investigador principal responsable de tractament en les següents adreces (Dr. Guillem Pla, Servei d'Anestesiologia i Reanimació, telèfon de contacte 972 94 02 00 o email: guiplaes@gmail.com).

Les seves dades seran tractades informàticament i s'incorporaran a un sistema automatitzat de dades de caràcter personal que compleix amb totes les mesures de seguretat d'accés restringit a l'objectiu descrit en aquest document.

Per a garantir la confidencialitat de la informació obtinguda es realitzarà:

1) codificació o pseudoanonimització: Les seves dades i la mostra estaran identificats mitjançant un codi i només el metge de l'estudi i col·laboradors podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà revelada a cap persona excepte en cas d'urgència mèdica, requeriment de l'Administració sanitària o requeriment legal.

Només es transmetran a tercers i a altres països les dades imprescindibles necessàries per a poder realitzar l'estudi, i que en cap cas contindran informació que li pugui identificar directament, com a nom i cognoms, inicials, adreça, núm. de la Seguretat Social, etc. En el cas que es produeixi aquesta cessió, serà per als mateixos fins de l'estudi descrit i garantint la confidencialitat com a mínim amb el nivell de protecció de la legislació vigent al nostre país.

L'accés a la seva informació personal quedarà restringit al metge de l'estudi/col·laboradors, autoritats sanitàries, al Comitè d'Ètica de la Recerca, quan el precisin per a comprovar les dades i procediments de l'estudi, però sempre mantenint la confidencialitat dels mateixos d'acord amb la legislació vigent

Les seves dades personals seran tractats sota la responsabilitat de l'Hospital Universitari Josep Trueta amb CIF Q5855029D amb adreça en Av. de França (s/n) i telèfon 972 94 02 00 correu electrònic: rpgd.girona.ics@gencat.cat.

PROTOCOLO LIDO  
V5 (17/07/2020)

Igualment se l'informa que vostè podrà realitzar qualsevol consulta sobre aquest tractament davant la Delegació de Protecció de Dades de l'Administració. La dada de contacte de la Delegació de Protecció de Dades és correu electrònic: [dpd@ticsalutsocial.cat](mailto:dpd@ticsalutsocial.cat). En qualsevol cas, vostè pot dirigir-se a l'Agència Espanyola de Protecció de Dades per a qualsevol reclamació derivada del tractament de les seves dades personals

Per qualsevol dubte, vostè pot dirigir-se a

Dr Guillem Pla: [guiplaes@gmail.com](mailto:guiplaes@gmail.com) Telèfon 972940200 (ext 2226)

Dr Bernat Lloret: [bernatlloret@gmail.com](mailto:bernatlloret@gmail.com) Telèfon 972940200 (ext 2226)

Si vostè està d'acord a participar de manera voluntària en aquest estudi ha d'emplenar el consentiment informat que s'adjunta a continuació

**FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT PACIENT**

jo, \_\_\_\_\_

(nom i cognomas del pacient)

- He llegit el full d'informació
- He pogut fer preguntes
- He rebut suficient informació sobre l'estudi
- La meua decisió de participar és completament voluntària. Puc canviar d'opinió i/o retirar-me de l'estudi en qualsevol moment, sense que es vegi perjudicada la meua assistència mèdica o els meus drets legals.
- Compréc que tinc els drets d'accés, rectificació, supressió, oposició, limitació del tractament de dades, fins i tot a traslladar les meves dades a un tercer autoritzat (portabilitat), d'acord amb el que es disposa en la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal i garantia dels drets digitals
- En el cas que els resultats de la recerca proporcionin dades que em puguin interessar a mi o als meus familiars: (indicar una de les caselles)

☐

Vull ser informat.

☐

No vull ser informat, però accepto que el meu metge contacti amb els meus familiars si aquests resultats els poden afectar.

I lliurement, dono la meua conformitat per participar en l'estudi amb mostres de:

Sang ☐

Si hagués excedent de la mostra, afirmo haver estat advertit sobre les opcions de destinació en finalitzar el projecte de recerca.

En aquest sentit:

Sol·licito la destrucció de la mostra excedent ☐

Permeto que les meves mostres siguin introduïdes en la col·lecció privada amb registre C.0006131

Sí

☐

No

☐

He parlat amb \_\_\_\_\_

(nom de l'investigador)

Dono el meu consentiment per a participar a l'estudi.

Data:

Firma del Pacient

Data:

Firma de l'Investigador

### 10.3. Anexo 3. Guia intraoperatoria pacients assaig lido

#### Profilaxis antibiòtica:

- Augmentine 2000mg/200mg EV o Clindamicina 600mg y Gentamicina 80 mg EV.

#### Inducció anestésica:

- Dosis equivalente a 1,5 mg/kg de lidocaína,
- Fentanilo 2 mcg/kg,
- Propofol 2 mg/kg,
- Rocuronio 0,6 mg/kg y
- Dexametasona 4 mg.
- Se infiltran los trócares previo a colocación con bupí 0,25 % y mepi al 1 % 10 mL.

#### Mantenimiento anestésico:

- Desflurano para BIS entre 40-60.
- Remifentanil entre 0,05 y 0,5 mcg/kg/min, según juicio clínico del anestesiólogo,
- Rocuronio para bloqueo profundo.
- Paracetamol 1g EV y Dexketoprofeno 50mg EV al finalizar la inducción.
- La medicación inmediatamente después de la inducción, y hasta el fin de la cirugía.  
Posología: 0,11mL/kg/h, equivalente a 2 mg/kg/h de lidocaína.
- Objetivo TAM no inferior a un 20 % de la cifra basal y no inferior a 60 mmHg.

#### Estrategia ventilatoria:

- Volumen corriente entre 6 y 8 mL/kg de peso ideal predicho, FiO<sub>2</sub> entre 0,5 – 0,8
- PEEP según paciente y cirugía

#### Fluido terapia población Cirugía Hepática:

- Objetivo: no superar los 6,5 mL/kg/h de cristaloides balanceados (Plasmalyte),
- Objetivo, mantener una PVC inferior a 5 mmHg
- Fluidos o drogas adicionales según juicio clínico.

#### Fluido terapia población cirugía gástrica:

- Objetivo: no superar los 6,5 mL/kg/h de cristaloides balanceados (Plasmalyte).
- Fluidos o drogas adicionales según juicio clínico.

**Educción anestésica:**

- 0,05 mg/kg de cloruro mórfico.
- Ondansetrón 0,1 mg/kg (8mg máximo).
- Sugammadex según monitorización TOF.

**Recogida de datos:**

Ver hoja de recogida intraoperatoria

## 10.4. Anexo 4. Guia reanimació pacients hepàtica assaig lido

### Monitoratge basic:

- Pulsioximetria + ECG + PAI.
- Glicèmia cada 6h maneig segons protocol Hiperglicèmia REA.

### Maneig:

- FiO<sub>2</sub> 0,5 primeres 2h, reducció progressiva fins 28 % si sat d'O<sub>2</sub> > 92 %.
- Fluidoteràpia SG 10 % 500 mL/12h + SF 500mL/12 o protocol diabetes.
- Mitges compressió pneumàtica.
- Incentiu respiratori horari en sessions de 10 minuts.
- Mobilització precoç a les 4h segons tolerància.
- Inici tolerància oral a les 6h amb líquid clar sense glucosa.

### Proves complementàries:

- Ingrés: A/S (Bàsic rea amb GSA + Lactat) + Rx Tórax.
- A/S 6h post Hepatectomia.
- 7a.m. dia següent, A/S 6h post Hepatectomia.
- Mostra sang BioBanc: Ingrés, 12h post, 24h post.

### Pauta Tractament:

- Paracetamol 1g/8h.
- Omeprazol 40 mg/24h.
- Ondansetrón 4mg si NVPO + Haloperidol 1mg SP.
- Enoxaparina dosis profilàctica /24h s.c. 6h post IQ (Preguntar).
- PCA Clorur Mòrfic amb bolus de 2mg i tancament de 10 minuts.
- +/-Tractament habitual domiciliari.

## 10.5. Anexo 5. Guia reanimació pacients gàstrica assaig lido

### Monitoratge basic:

- Pulsioximetria + ECG + PANI
- Glicèmia cada 6h maneig segons protocol Hiperglicèmia REA.

### Maneig:

- FiO<sub>2</sub> 0,5 primeres 2h, reducció progressiva fins 28 % si sat d'O<sub>2</sub> > 92 %.
- Fluidoteràpia SG 10 % 500 mL/12h + SF 500mL/12 o protocol diabetes.
- Mitges compressió pneumàtica.
- Incentiu respiratori horari en sessions de 10 minuts.
- Mobilització precoç a les 4h segons tolerància.
- Inici tolerància oral a les 6h amb líquid clar sense glucosa.

### Proves complementàries:

- Ingrés: A/S (Bàsic rea amb GSA + Lactat)
- 7a.m. dia següent, A/S 6h Bàsic rea amb GSA + Lactat.
- Mostra sang BioBanc: Ingrés, 12h post, 24h post.

### Pauta Tractament:

- Paracetamol 1g/8h.
- Omeprazol 40 mg/24h.
- Ondansetrón 4mg si NVPO + Haloperidol 1mg SP.
- Enoxaparina dosis profilàctica /24h s.c. 6h post IQ (Preguntar).
- PCA Clorur Mòrfic amb bolus de 2mg i tancament de 10 minuts.
- +/-Tractament habitual domiciliari.

## 10.6. Anexo 6. QRD

PROTOCOLO LIDO

V2 (15/04/20)

CODI PACIENT: \_\_\_\_\_

### VISITA PREANESTÉSICA

- Código de paciente: \_\_\_\_\_
- Fecha de la visita:
- Año de nacimiento y edad (años):
- Género:
- Peso (Kg):
- IMC:
- Clasificación ASA:
- Diagnóstico neoplásico:
- Tratamiento neo adyuvante recibido:

### INTRAOPERATORIO

- Hora de la inducción:
- Hora de inicio de la medicación del estudio:
- Hora inicio de cirugía:
- Hora fin de cirugía:
- Fluidoterapia total administrada (mL):
- Diuresis total (mL):
- Opioides (Fentanilo en mcg/Remifentanilo en µg/Cl Mórfo en mg): / /
- Tiempo infusión medicación de estudio (minutos):
- Técnica quirúrgica realizada:
- Tiempo total clampaje Grupo hepática (min):
- Sangrado intraoperatorio estimado (mL)
- Unidades de hemoderivados transfundidos:

CODI PACIENT: \_\_\_\_\_

## POSOPERATORIO

- Hora de ingreso en Reanimación:
- Valor de EVA a las 1h/2h/4h/8h/24h: 1h /2h /4h /8h /24h
- Consumo total 24h de la PCA de Cloruro Mórfico (mg):
- Intentos de administración bolos de PCA:
- Náuseas o vómitos en 24h (dicotómica):
- Tolerancia oral líquidos claros en 6h (dicotómica):
- Tolerancia dieta semilíquida en 24h (dicotómica):
- Fecha y hora del alta hospitalaria:

## 10.7. Anexo 7. Informe aclaraciones solicitud inicial Parte I ensayo n.º EUDRACT: 2020-000717-32



**Hospital Universitari de Girona**  
**Doctor Josep Trueta**

Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telèfon 972 940 200  
[www.gencat.net/ics/trueta](http://www.gencat.net/ics/trueta)

**INFORME ACLARACIONES SOLICITUD INICIAL PARTE I ENSAYO Nº EUDRACT : 2020-000717-32**  
**CEIm GIRONA**

Sra. Marta Riera Juncà, secretaria del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos CEIM GIRONA

### **CERTIFICA**

Que este Comité, en sesión del día 20 de julio de 2020, ha evaluado la documentación correspondiente a la parte I del ensayo clínico:

CÓDIGO: LIDO Nº EUDRACT : 2020-000717-32  
TÍTULO: Lidocaína como adyuvante anestésico en cirugía laparoscópica abdominal alta.  
PROMOTOR: HU de Girona Dr Josep Trueta. Servicio Anestesiología y Reanimación  
Protocolo v5:17/07/2020  
HIP/CI GENERAL: versión 5:17/07/2020 en catalán y castellano  
HIP col privada catalán y castellano versión BIO-FOR-005\_rev03 CI col·lecció i línia investigació (16/03/2018) LIDO\_V1 (Juliol 2020)

Y emite los siguientes comentarios para la AEMPS:

1. Los medicamentos que se utilizan en el ensayo están autorizados en España y su uso se ajusta a las condiciones autorizadas.
2. El Comité Ético de Investigación Clínica considera que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su en la práctica clínica habitual.

Por todo ello, se considera este ensayo de **bajo nivel de intervención**

Y emite **INFORME FAVORABLE**

Lo que firmo en Girona a 28 de julio de 2020

Firmado:

Sra. Marta Riera  
Secretaria del CEIM GIRONA



## 10.8. Anexo 8. Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos



**Hospital Universitari de Girona**  
**Doctor Josep Trueta**

Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telèfon 972 940 200  
[www.gencat.net/ics/trueta](http://www.gencat.net/ics/trueta)

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Sra. Marta Riera Juncà, secretaria del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos CEIM GIRONA

### CERTIFICA

Que este Comité, en sesión del día 20 de julio de 2020, ha evaluado la documentación correspondiente a la parte II del ensayo clínico:

CÓDIGO: LIDO

Nº EUDRACT : 2020-000717-32

TÍTULO: Lidocaína como adyuvante anestésico en cirugía laparoscópica abdominal alta.

PROMOTOR: HU de Girona Dr Josep Trueta. Servicio Anestesiología y Reanimación

Protocolo v5:17/07/2020

HIP/CI GENERAL: versión 5:17/07/2020 en catalán y castellano

HIP col privada catalán y castellano versión BIO-FOR-005\_rev03 CI col·lecció i línia investigació (16/03/2018) LIDO\_V1 (Juliol 2020)

Y emite **INFORME FAVORABLE**

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.





**Hospital Universitari de Girona**  
**Doctor Josep Trueta**

Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telèfon 972 940 200  
[www.gencat.net/ics/trueta](http://www.gencat.net/ics/trueta)

- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE**

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm GIRONA, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm GIRONA es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Girona a 28 de julio de 2020

Firmado:

Sra. Marta Riera  
Secretaria del CEIm GIRONA



**Generalitat de Catalunya**  
**Departament de Salut**



**Institut Català**  
**de la Salut**



**Hospital Universitari de Girona**  
**Doctor Josep Trueta**

Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telèfon 972 940 200  
[www.gencat.net/ics/trueta](http://www.gencat.net/ics/trueta)

#### Anexo I: COMPOSICIÓN DEL CEIm

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Presidenta:         | MMercè Fernández Balsells. Medicina Endocrinologia               |
| Vicepresident:      | Joaquin Serena Leal. Medicina Neurologia                         |
| Secretaria Tècnica: | Marta Riera Juncà. Farmacèutica                                  |
| Vocals:             | Judit Bassols Casadevall. Biòloga                                |
|                     | Anna Bonmatí Tomàs. Farmacèutica i infermera                     |
|                     | Xavier Castells Cervelló. Medicina, Farmacologia clínica         |
|                     | Jordi Coderch de Lassaletta. Medicina Preventiva i Salut Pública |
|                     | Montserrat Cols Jiménez. Farmacèutica Atenció Primària           |
|                     | M Àngela Cuatrecasas Gomis.                                      |
|                     | Elisabet Galí Verdaguer. Infermera Unitat Atenció Usuari         |
|                     | Ferran Garcia-Bragado Dalmau. Medicina. Membre aliè              |
|                     | Josep Garre Olmo. Psicologia i epidemiologia                     |
|                     | Maria Rosario González Gómez. Representant pacients              |
|                     | Marisa Jofre Valls. Infermera.                                   |
|                     | Blanca Martínez Sánchez. Farmacèutica hospitalària               |
|                     | Dúnia Pérez del Campo.                                           |
|                     | Pere Plaja Román. Medicina pediatria                             |
|                     | Glòria Reig Garcia. Infermera                                    |
|                     | Anna Rodríguez Morera. Psicologia                                |
|                     | Núria Sala González. Medicina Oncologia                          |
|                     | Miquel Sitjar Suñer. Infermeria                                  |
|                     | José Ignacio Sobrino Cortés. Jurista                             |





**Hospital Universitari de Girona**  
**Doctor Josep Trueta**

Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telèfon 972 940 200  
[www.gencat.net/ics/trueta](http://www.gencat.net/ics/trueta)

#### Anexo II CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

CÓDIGO: LIDO

Nº EUDRACT : 2020-000717-32

TÍTULO: Lidocaína como adyuvante anestésico en cirugía laparoscópica abdominal alta.

PROMOTOR: HU de Girona Dr Josep Trueta. Servicio Anestesiología y Reanimación  
Protocolo v5:17/07/2020

HIP/CI GENERAL: versión 5:17/07/2020 en catalán y castellano

HIP col privada catalán y castellano versión BIO-FOR-005\_rev03 CI col·lecció i línia  
investigació (16/03/2018) LIDO\_V1 (Juliol 2020)

| Investigador principal | Centro de realización del estudio |
|------------------------|-----------------------------------|
| Dr.Guillem Pla         | HU de Girona Dr Josep Trueta      |



**Generalitat de Catalunya**  
**Departament de Salut**



**Institut Català**  
**de la Salut**



**Hospital Universitari de Girona**  
**Doctor Josep Trueta**

Avinguda de França s/n.  
17007 Girona  
Telèfon 972 940 200  
www.gencat.net/ics/trueta

Anexo III. Miembros asistentes

Marta Riera Juncà, Secretaria del CEIM Girona, con domicilio en Av. de França s/n 17007 Girona

**CERTIFICA :**

Que de acuerdo con el RD 1090/2015 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, el 20 de julio de 2020, durante la evaluación del estudio:

CÓDIGO: LIDO

Nº EUDRACT : 2020-000717-32

TÍTULO: Lidocaína como adyuvante anestésico en cirugía laparoscópica abdominal alta.

PROMOTOR: HU de Girona Dr Josep Trueta. Servicio Anestesiología y Reanimación  
Protocolo v5:17/07/2020

HIP/CI GENERAL: versión 5:17/07/2020 en catalán y castellano

HIP col privada catalán y castellano versión BIO-FOR-005\_rev03 CI col·lecció i línia investigació (16/03/2018) LIDO\_V1 (Juliol 2020)

estuvieron presentes los siguientes miembros:

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Vicepresident:      | Joaquin Serena Leal. Medicina Neurologia                         |
| Secretaria Tècnica: | Marta Riera Juncà. Farmacèutica                                  |
| Vocals:             | Judit Bassols Casadevall. Biòloga                                |
|                     | Anna Bonmatí Tomàs. Farmacèutica i infermera                     |
|                     | Jordi Coderch de Lassaletta. Medicina Preventiva i Salut Pública |
|                     | M Àngela Cuatrecasas Gomis.                                      |
|                     | Ferran Garcia-Bragado Dalmau. Medicina. Membre aliè              |
|                     | Josep Garre Olmo. Psicologia i epidemiologia                     |
|                     | Maria Rosario González Gómez. Rerrepresentant pacients           |
|                     | Blanca Martínez Sánchez. Farmacèutica hospitalària               |
|                     | Glòria Reig Garcia. Infermera                                    |
|                     | Miquel Sitjar Suñer. Infermeria                                  |
|                     | José Ignacio Sobrino Cortés. Jurista                             |

Y para que conste y a petición del interesado, se extiende el presente certificado en Girona, a 28 de julio de 2020

55002196



**Generalitat de Catalunya**  
**Departament de Salut**



**Institut Català**  
**de la Salut**