



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

**Ensayo clínico para comparar terapia dirigida por
objetivos hemodinámicos frente a manejo
convencional en cirugía de resección pulmonar**

Alumno: DOMÍNGUEZ BLANCO, ALEJANDRO

(Firma alumno aquí)

Tutor: SERRANO GARCÍA, RICARDO

(Firma tutor aquí)

Curso: 2016-2017

ÍNDICE:

○ RESUMEN / PALABRAS CLAVE -----	2
○ ABSTRACT / KEY WORDS -----	3
○ INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN ---	4
○ HIPÓTESIS -----	7
○ OBJETIVOS -----	7
○ METODOLOGÍA -----	8
▪ Diseño -----	8
▪ Sujetos -----	10
▪ Variables a estudio -----	10
▪ Tamaño muestral y análisis de datos -----	14
▪ Dificultades y limitaciones -----	15
○ PLAN DE TRABAJO -----	16
○ ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES -----	17
○ BIBLIOGRAFÍA -----	20
○ ANEXOS, TABLAS Y FIGURAS -----	23

RESUMEN

OBJETIVOS: Este estudio se ha diseñado para cuantificar y comparar el control hemodinámico del índice cardiaco en los pacientes que reciben terapia dirigida por objetivos frente a los pacientes que reciben manejo hemodinámico convencional en cirugía de resección pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estamos ante un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado y simple ciego. Para el cálculo del tamaño muestral, treinta pacientes propuestos para lobectomía pulmonar por toracotomía o toracoscopia serán aleatorizados para recibir terapia dirigida por objetivos o manejo hemodinámico convencional, comparando el porcentaje de tiempo intraoperatorio en el que el índice cardiaco sea igual o superior a 2.2 l/min/m^2 . Los criterios de exclusión son: obesidad grave, insuficiencia aórtica moderada-severa, insuficiencia renal en diálisis, fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor del 35 % y cirugía urgente. El análisis estadístico se realizará mediante el programa estadístico SPSS. La normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se explorará aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se verán resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estandar) o mediana (rango intercuartílico) respectivamente. Emplearemos los tests de Chi cuadrado, T de student y U de Mann Whitney para el análisis estadístico, cuando sean apropiados. Una $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativa.

PALABRAS CLAVE: terapia dirigida por objetivos, cirugía torácica, gasto cardiaco, volumen sistólico, fluidoterapia, cuidados perioperatorios, complicaciones postoperatorias.

ABSTRACT

OBJECTIVES: This study is designed to quantify and compare the hemodynamic control of cardiac index in patients who receive either goal-directed therapy or conventional hemodynamic management in lung resection surgery.

MATERIALS AND METHODS: This is a single-center, randomized, single blind and controlled trial. Thirty patients will be randomized to receive either goal-directed therapy or conventional hemodynamic management in open or thoracoscopic lung lobectomies, in order to calculate the sample size, comparing the percentage of the intraoperative time in which the cardiac index is equal or superior to 2.2 l/min/m². Exclusion criteria are: severe obesity, moderate to severe aortic insufficiency, renal failure requiring hemodialysis, left ventricle ejection fraction less than 35 % and urgent surgery. The results will be analysed using SPSS version 18.0. Normality of the data will be assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous data will be presented as mean (s.d.) and as median (range or interquartile range), otherwise. Chi-squared test, Mann Whitney U and Student's T test will be used as appropriate for statistical analysis. $p < 0.05$ will be considered statistically significant.

KEYWORDS: goal directed therapy, thoracic surgical procedures, cardiac output, stroke volume, fluid therapy, perioperative care, postoperative complications.

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de mortalidad en cirugía torácica (1). La administración excesiva de fluidos puede exacerbar las complicaciones respiratorias, motivo por el cual los regímenes empleados hoy en día son restrictivos (2). Las recomendaciones actuales respecto a la fluidoterapia en cirugía torácica están recogidas en el artículo de Chau et al. de 2014 (3):

- El balance positivo acumulado en las primeras 24 horas postoperatorias no debe exceder los 20 ml/kg.

- La administración de cristaloides se limitará a menos de 2 litros en el intraoperatorio y a 3 litros en las primeras 24 horas

- La administración de coloides se realizará sólo para reponer el volumen equivalente de sangre perdida, siempre y cuando no sea precisa la transfusión de hemoderivados (Hb > 8 g/dl). El volumen máximo de coloide recomendado es de un litro para un adulto.

- No es necesario conseguir una diuresis mayor de 0.5 ml/kg/h en el postoperatorio inmediato, salvo si el paciente presenta alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda.

- En el caso de que sea preciso incrementar la perfusión tisular en el perioperatorio, se debe emplear una monitorización hemodinámica invasiva que ayude a guiar el tratamiento con fluidos, agentes inotrofos y/o vasoactivos.

Sin embargo, una administración de fluidos restrictiva podría llevar a un estado de hipovolemia que comprometiera la perfusión tisular, con el consiguiente riesgo de deterioro de la función renal (4,5). La terapia dirigida por objetivos (TDO) utiliza una serie de parámetros hemodinámicos para discriminar qué precisa el paciente en cada momento: sueroterapia, agentes vasoactivos o ambos (6). Hay evidencias claras de la superioridad de la TDO frente a una administración liberal de líquidos en pacientes de alto riesgo quirúrgico (7,8), pero esta evidencia es menos clara en el caso de empleo de fluidoterapia que busca la normovolemia y el mantenimiento del peso del paciente invariable tras la cirugía (9,10). Con respecto a la cirugía cardíaca, dos metaanálisis observaron reducción de las complicaciones postoperatorias, de la

estancia en UCI y de la estancia hospitalaria en el grupo TDO, pero no se encontró reducción significativa de la mortalidad (11,12).

La gran mayoría de los estudios de TDO buscan una serie de objetivos hemodinámicos, siendo el índice cardiaco uno de los más empleados. El gasto cardiaco es el volumen de sangre eyectado por el ventrículo en un minuto, siendo el resultado de multiplicar el volumen eyectado en un latido (volumen sistólico) por la frecuencia cardiaca (en latidos por minuto). Habitualmente empleamos el índice cardiaco, que es el gasto cardiaco partido por la superficie corporal (en m²).

En cirugía torácica hay escasa documentación científica sobre el tema. Sólo disponemos de dos artículos de TDO, el de Zhang et al. (13) del año 2013 y el de Haas et al. (14) del año 2012, que usan como piedra angular de su algoritmo la variación del volumen sistólico (VVS). Este parámetro nos permite predecir de una manera bastante fiable si el corazón responderá aumentando el gasto cardiaco ante una administración de fluidos. Sin embargo, este parámetro tiene una serie de limitaciones: El paciente ha de estar en ventilación mecánica controlada (sin movimientos respiratorios espontáneos), el volumen corriente ha de ser mayor a 8 ml/kg del peso ideal, el tórax debe estar cerrado (poco sensible en esternotomías y toracotomías) y el ritmo cardiaco debe ser sinusal y estable.

Sin embargo, hay situaciones específicas en cirugía torácica como la ventilación unipulmonar, el empleo de bajos volúmenes tidal (4-6 ml/kg) o la apertura del tórax, que hacen que la variación de volumen sistólico no sea un valor suficientemente sensible para guiar la reposición de volumen intravascular en este tipo de cirugías (15,16).

Tenemos disponibles varios sistemas de monitorización hemodinámica del gasto cardiaco en cirugía torácica (17):

- Dispositivos no invasivos: Doppler esofágico, sistema NICO (reinhaleción parcial de CO₂), Clearsight, bioimpedancia, etc. Tienen poca cabida en nuestro contexto, ya que hay sistemas más precisos que utilizan la presión arterial invasiva, de uso habitual en cirugía torácica.

- Dispositivos invasivos: Hay múltiples sistemas:
 - o Calibrados:
 - Catéter de arteria pulmonar: muy invasivo, prácticamente sólo empleado en el trasplante pulmonar y en cirugía cardíaca de alto riesgo.
 - Sistema PiCCO: requiere una arteria central (femoral o axilar) y una vía central para la calibración del sistema.
 - o No calibrados:
 - FloTrac (FIGURA 1): Este sistema permite monitorizar el gasto cardíaco a partir de la señal de tensión arterial, no precisa calibración externa y requiere solamente una línea arterial invasiva (de cualquier tipo: radial o femoral). El software actual permite la calibración automática cada 60 segundos (para detectar cambios en la distensibilidad arterial, basándose en datos demográficos (edad, sexo, peso, talla) y en el análisis del contorno de la onda de pulso. Este sistema conectado al monitor hemodinámico Vigileo o al EV1000 (FIGURA 2) nos permite calcular volumen sistólico (normal e indexado), gasto e índice cardíaco, así como la variabilidad del volumen sistólico.
 - Otros: Lidco rapid, pulsioflex. Menor uso en el mercado actualmente. Poca bibliografía que sustente su uso

Este estudio pretende analizar si el control hemodinámico intraoperatorio del índice cardíaco es superior en la terapia dirigida por objetivos frente al manejo convencional para la cirugía de resección pulmonar. Nos guiaremos por el análisis de un parámetro que no se afecta por la presencia de toracotomía, arritmias ni volúmenes corrientes bajos: el **ÍNDICE DE VOLUMEN SISTÓLICO**. Con el sistema FloTrac conectado al monitor hemodinámico EV1000, se puede obtener información a tiempo real sobre valores hemodinámicos avanzados como el índice cardíaco o el volumen sistólico indexado. A su vez, este monitor puede ser programado de manera específica para que nos indique el grado de cumplimiento de los objetivos hemodinámicos que estimemos oportunos (programa TDO). De este modo, podremos saber el porcentaje de tiempo intraoperatorio en el que estaremos

cumpliendo el objetivo hemodinámico de un índice cardíaco mayor o igual de 2.2 ml/min/m², punto de corte establecido por Forrester en su clasificación de insuficiencia cardíaca (18):

- I: Clase funcional normal, presión capilar pulmonar (PCP) 15-18 mm Hg, índice cardíaco > 2.2 L/min/m².
- II: Congestión, PCP > 18 mm Hg, índice cardíaco > 2.2 L/min/m².
- III: Hipoperfusión, PCP 15-18 mm Hg, índice cardíaco < 2.2 L/min/m².
- IV: Congestión más hipoperfusión, PCP > 18 mm Hg, índice cardíaco < 2.2 L/min/m².

Hasta la fecha del planteamiento de este estudio no hay ningún ensayo similar que evalúe este aspecto en ninguna otra cirugía, motivo por el cual nos hemos decantado por un estudio piloto que nos permita calcular posteriormente el tamaño muestral para llevar a cabo el estudio en firme.

HIPÓTESIS

El control hemodinámico del índice cardíaco es superior en los pacientes que reciben terapia hemodinámica dirigida por objetivos frente a los pacientes que reciben manejo convencional.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Comparar el porcentaje de tiempo intraoperatorio en el que el índice cardíaco sea igual o superior a 2.2 l/min/m² en los pacientes que reciben terapia dirigida por objetivos frente a los pacientes que reciben manejo hemodinámico convencional.

Objetivos secundarios

- Valorar la diferencia en ambos grupos de algunos marcadores: saturación venosa central de oxígeno, lactato, proteína C reactiva y la ratio PaO₂/FiO₂ en las primeras 24 horas.
- Determinar el total de fluidos administrados en el intraoperatorio y el balance hídrico de 24 horas.
- Evaluar la incidencia de fallo renal y síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Estudiar la estancia hospitalaria y la mortalidad a 30 días.

METODOLOGÍA

Diseño:

Se trata de un ensayo clínico en el que se van a comparar dos técnicas de monitorización y pauta de actuación en anestesia torácica. Este ensayo clínico es unicéntrico, controlado, simple ciego. Este estudio constará de dos grupos de pacientes, que seguirán el mismo protocolo anestésico (ANEXO 1):

Brazo A: Grupo manejo convencional (administración de fluidoterapia según protocolo fijo): Sobre la base de una perfusión continua de 2 ml/kg/h de solución cristaloide balanceada (fluidoterapia restrictiva), el clínico buscará una serie de objetivos convencionales en este tipo de cirugía, empleando: mantener al paciente con una PAM de más de 65 mmHg, una FC entre 60 y 100 lpm, una SpO₂ por encima del 95 % (en ventilación bipulmonar y ≥ 90 % en unipulmonar) y un lactato sérico menor o igual a 2 mmol/L. El uso de fluidos y de agentes vasoactivos será a criterio del anestesiólogo de quirófano. El total de fluidos administrados en el intraoperatorio se fijará en un máximo de 2000 ml de soluciones cristaloideas.

Brazo B: Grupo terapia dirigida por objetivos hemodinámicos: Misma perfusión cristaloide de mantenimiento. Además de los objetivos anteriores, se buscará obtener un IC mayor o igual a 2.2 l/min/m², empleando un algoritmo de tratamiento basado en el índice de volumen sistólico (IVS). Emplearemos el sensor FloTrac conectado a la arteria radial del paciente y el monitor EV1000. Los dispositivos de Edwards Lifesciences disponibles en el mercado europeo cumplen los requisitos esenciales descritos en el artículo 3 de la Directiva de productos sanitarios

93/42/CEE y llevan la marca de conformidad CE. Esto atañe al sensor FloTrac y a la plataforma clínica EV1000, que serán empleadas en el estudio. El algoritmo de manejo hemodinámico en la terapia dirigida por objetivos viene desarrollado en el ANEXO II.

Realizaremos una inclusión consecutiva de pacientes. La secuencia de aleatorización será calculada con el programa estadístico EPIDAT (Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.2, julio 2016. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>). Los pacientes serán reclutados el día previo a la intervención quirúrgica, serán informados sobre el estudio a realizar y se obtendrá el consentimiento firmado por escrito. Para prevenir sesgos, la lista de randomización permanecerá custodiada por la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos Hospital Universitario Virgen del Rocío (UICEC-HUVR). El anestesiólogo de quirófano (con el visto bueno del equipo investigador) se pondrá en contacto telefónicamente con el personal de la UICEC-HUVR cuando se incluya un paciente en el estudio para obtener la asignación a los grupos de tratamiento y el código del estudio, una vez canalizada la vía arterial.

Respecto al enmascaramiento, el paciente, los investigadores, cirujanos y los médicos responsables de los cuidados postoperatorios desconocerán la asignación de tratamiento. El anestesiólogo responsable del paciente en el periodo intraoperatorio conocerá la intervención asignada. Se procederá a la monitorización hemodinámica invasiva necesaria para la utilización del EV1000, requiriendo: presión arterial invasiva a través de un catéter arterial radial, presión venosa central a través de una vía venosa central en vena subclavia o yugular y el sensor FloTrac. La recogida de datos de los pacientes la realizarán investigadores colaboradores: una enfermera (en el intraoperatorio) y dos médicos (pre y postoperatorio). El grupo que reciba manejo hemodinámico convencional no tendrá acceso a los datos hemodinámicos avanzados del monitor EV1000, mediante la utilización de un medio opaco que garantiza la no accesibilidad de los datos obtenidos en el sistema de monitorización. Sí habrá accesibilidad a los datos de monitorización convencional y a los datos analíticos, que forman parte de nuestro manejo rutinario.

Sujetos:

La selección, intervención y seguimiento de pacientes se realizará en: Planta de hospitalización convencional de cirugía torácica, quirófano nº 54 para las intervenciones de los pacientes y Unidad de Recuperación Post-anestésica del Hospital General Virgen del Rocío, de Sevilla

Criterios inclusión

- Paciente de más de 18 años programado de manera reglada para lobectomía pulmonar por toracotomía o toracoscopia.
- El paciente firma el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- IMC mayor de 35 kg/m².
- Insuficiencia aórtica moderada-severa.
- Insuficiencia renal en diálisis.
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor del 35 %.
- Cirugía urgente.
- Paciente en UCI o que va a realizar postoperatorio en UCI.
- Participación en otro estudio hasta en los tres meses previos al inicio del presente.

Variables a estudio:

Variable principal: Porcentaje de tiempo intraoperatorio en el que el índice cardiaco sea igual o superior a 2.2 l/min/m².

Variables secundarias:

- Creatinina (mg/dl)
- Ratio PaO₂/FiO₂ (en mmHg). PaO₂ se refiere a la presión parcial de O₂ en sangre arterial medida a través de gasometría. FiO₂ se refiere a la

fracción inspirada de O₂ del paciente en el momento de la gasometría, parámetro medido por el detector de gases de la estación de anestesia.

- Saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂, en %).
- Hemoglobina (mg/dl)
- pH
- Lactato sérico arterial (mmol/L)
- Índice cardíaco (IC, en l/min/m²)
- Volumen sistólico indexado (IVS, en ml/min/m²)
- Porcentaje tiempo IC en rango intraoperatorio (%)
- Presión venosa central y presión arterial media (PAM y PVC, en mm Hg).
- Proteína C reactiva (PCR, en mg/l).
- Valoración de fallo renal agudo en las primeras 72 horas, de acuerdo con la clasificación de AKIN (Acute Kidney Injury Network). (Sí/No).

TABLA 1.

- La dosis de agentes vasoactivos precisados en el intraoperatorio (mg).
- La necesidad de perfusión aminas vasoactivas en el intraoperatorio. (Sí/No).
- La necesidad de perfusión aminas vasoactivas en el postoperatorio. (Sí/No)
- El total de fluidos administrados en el intraoperatorio (ml).
- Duración de la ventilación unipulmonar (minutos).
- Duración de la anestesia (minutos)
- Extubación en quirófano (Sí/No).
- La diuresis en el intraoperatorio(ml)
- La diuresis en las primeras 24 horas (ml).
- El balance hídrico de las primeras 24 horas (ml). TABLA 2.
- Necesidad de reintervención en primeras 24 horas (Sí/No).
- La necesidad de hemoderivados en el intra y postoperatorio. (Sí/No).
- La necesidad de ventilación mecánica no invasiva en el postoperatorio (Sí/No).

- La necesidad de ventilación mecánica invasiva en el postoperatorio. (Sí/No).
- La necesidad de ingreso en UCI. (Sí/No).
- La aparición de náuseas y vómitos en las primeras 24 horas. (Sí/No).
- La aparición de neumonía durante el ingreso (Sí/No).
- La aparición de síndrome de distrés respiratorio agudo durante el ingreso (SDRA), de acuerdo con la definición de Berlín. (Sí/No). TABLA 3.
- La aparición de fibrilación auricular durante el ingreso. (Sí/No).
- Estancia en URPA (días).
- Estancia hospitalaria (días).
- Mortalidad a 30 días (Sí/No).

Recogida de variables:

Los pacientes sometidos a cirugía torácica serán valorados previamente en la consulta de preanestesia. Una vez conocida la programación quirúrgica de la semana se comprobarán los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión. La intervención será el empleo de terapia dirigida por objetivos frente a manejo hemodinámico convencional. La técnica anestésica será la misma en ambos grupos, así como las técnicas invasivas empleadas (epidural, colocación de tubo de doble luz, vía arterial, vía central). La intervención termina en el momento en que el paciente es extubado en quirófano, por lo que ambos grupos de pacientes recibirán el mismo tratamiento en el postoperatorio.

Se hará seguimiento clínico diario del paciente durante el ingreso para vigilar la aparición de complicaciones, así como comprobar la supervivencia a un mes. Describimos los procedimientos por visitas, así como la tabla cronológica del estudio (TABLA 4):

- Visita de Preanestesia:
 - Se realizará la historia clínica del paciente.
 - Clasificación estado físico según la ASA (American Society of Anesthesiologists).

- Visita de Selección (Día -1):
 - Consentimiento informado de inclusión en el estudio,
 - Recogida datos preoperatorios.

- Visita Intervención quirúrgica (Día 0).
 - Recogida datos hemodinámicos intraoperatorios monitor EV1000.
 - Bioquímica (creatinina, PCR)
 - Gasometría arterial, gasometría venosa. En la inducción, a los 20 minutos del inicio de la ventilación unipulmonar y al finalizar la cirugía.
 - Acontecimientos Adversos

- Visita a las 4 horas de la intervención quirúrgica (Día 0):
 - Bioquímica (creatinina, PCR)
 - Gasometría arterial, gasometría venosa, datos hemodinámicos monitor EV1000.
 - Acontecimientos Adversos

- Visita a las 24 horas de la intervención quirúrgica (Día 1):
 - Bioquímica (Creatinina, PCR)
 - Gasometría arterial, gasometría venosa, datos hemodinámicos monitor EV1000.
 - Acontecimientos Adversos

- Visita a las 48 horas de la intervención quirúrgica (Día 2):
 - Bioquímica (Creatinina, PCR)
 - Acontecimientos Adversos

- Visita a las 72 horas de la intervención quirúrgica (Día 3):
 - Bioquímica (Creatinina, PCR)
 - Acontecimientos Adversos

- Visita al mes de la intervención quirúrgica (Cirugía torácica):

- Acontecimientos Adversos
- Supervivencia

Las pruebas analíticas se realizarán en los laboratorios locales del Hospital Universitario Virgen del Rocío para medir los parámetros que se citan a continuación, pudiendo realizarse con mayor frecuencia si fuese necesario. Asimismo, las gasometrías se analizarán en los gasómetros de quirófano. Las determinaciones analíticas incluirán, al menos, los siguientes parámetros bioquímicos:

- Bioquímica: Creatinina, proteína C reactiva.
- Gasometría arterial: Hemoglobina, fracción inspirada de oxígeno, presión parcial de oxígeno en sangre arterial, pH, lactato.
- Gasometría venosa: Saturación venosa central de oxígeno.

Tamaño muestral y análisis de datos:

Para el cálculo del tamaño muestral, no se tienen datos de estudios previos ni bibliografía de ningún estudio similar que nos sirva para calcular la muestra de nuestro estudio. Se realizará un estudio piloto (30 personas, 15 en cada grupo) en el que podamos realizar las determinaciones necesarias. La variable para calcular la futura muestra del estudio será la variable principal: el porcentaje de tiempo intraoperatorio en el que el paciente presenta un índice cardiaco dentro del rango objetivo ($IC \geq 2.2$ l/min/m²).

Realizaremos estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello usaremos frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas según sigan o no una distribución normal (tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk ($n < 50$)) se verán resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estandar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

Se realizará una comprobación de los grupos de estudios mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer cuando sea necesario para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas según los dos grupos de estudio, se efectuará

mediante la t- Student para muestras independientes o U-Mann-Whitney (según sigan o no distribución normal).

El nivel de significación estadística, se establecerá en $p < 0'05$. El análisis estadístico se realizará con el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) versión 18.0, de la Unidad de Apoyo a la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Una vez que el estudio este completado, los datos serán recogidos y analizados por un miembro de nuestra unidad. Los datos se expresarán como media \pm desviación estándar excepto cuando se especifique otra medida. El análisis estadístico se llevará a cabo mediante el Test Exacto de Fisher y test de T de Student. Se considerará la significación estadística cuando $p < 0.05$.

Análisis de la eficacia: Se basará en los resultados de la fase de tratamiento activo en dos poblaciones diferentes: análisis por intención de tratar y análisis por protocolo. En el análisis por intención de tratar tenemos en cuenta a todos los pacientes aleatorizados. En el análisis por protocolo incluiremos a todos los pacientes que completen la fase de intervención, limitada al intraoperatorio.

Análisis de la seguridad: Todos los pacientes aleatorizados serán incluidos en este análisis, que se basa en los datos de la exploración física, pruebas de laboratorio, otras pruebas diagnósticas y acontecimientos adversos.

Dificultades y limitaciones:

Dado que se trata de una técnica de monitorización hemodinámica, el clínico (anestesiólogo) que lleva a cabo el procedimiento conocerá la asignación del brazo. La intervención se limita al periodo intraoperatorio dado que los pacientes se extuban en quirófano y la vigilancia de morbilidad postoperatoria se limita a un mes. El estudio no está proyectado para tener la suficiente potencia para detectar diferencias significativas en complicaciones mayores postoperatorias.

PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo del proyecto (TABLA 5)

Distribución de las tareas

Contaremos con el equipo habitual de cirujanos, enfermería y auxiliares del quirófano de cirugía torácica. Siempre el mismo anestesiólogo se encargará de anestesiar todos los casos para evitar la variabilidad interindividual.

El investigador principal: Diseñará y dirigirá el proyecto de investigación, coordinando a los investigadores clínicos. Asimismo, se encargará de la selección de pacientes y obtención del consentimiento informado. Los investigadores colaboradores realizarán la recogida de datos, así como su introducción en la base de datos (SPSS).

Un miembro de la la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío realizará el análisis estadístico, colaborando con el investigador principal en la interpretación de los resultados y redacción del manuscrito. Para la supervisión de la metodología, contaremos con el asesoramiento de una representante de la unidad de investigación clínica y ensayos clínicos del HUVR.

El personal de la unidad de investigación clínica y ensayos clínicos del HUVR, realizará la solicitud del ensayo clínico al **Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía**, al CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Asimismo, se encargará de realizar la notificación expeditiva de acontecimientos adversos graves o inesperados (ANEXO III).

Experiencia del equipo investigador

Todos los miembros del equipo investigador tienen experiencia investigadora previa, así como el certificado de buenas prácticas clínicas en vigor. Se ha remitido al CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío un documento de idoneidad de investigador y colaboradores en el que se incluye el currículum vitae de cada uno de los miembros del equipo.

Medios disponibles para la realización del ensayo

La selección, intervención y seguimiento de pacientes se realizará en: Planta de hospitalización convencional de cirugía torácica, quirófano nº 54 para las intervenciones de los pacientes y Unidad de Recuperación Post-anestésica del Hospital General Virgen del Rocío. Los materiales considerados relevantes para la realización del ensayo clínico, son los siguientes:

- Como material específico para el estudio, usaremos el sensor FloTrac, uno por paciente. Ref. MHD8R5.

- Se empleará la plataforma clínica EV1000, cedida por Edwards Lifesciences. Ref. EV1000M. De esta plataforma se obtendrán los datos hemodinámicos.

- Se utilizará el gasómetro de quirófano de la quinta planta del Hospital General Virgen del Rocío para la obtención de gasometrías venosas y arteriales. ABL90 FLEX I393-090R0721 N0001.

- El resto del material anestésico y quirúrgico es el empleado habitualmente en cirugía torácica.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizará en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (1964) revisada en Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989) y con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990) y las Leyes y Reglamentos vigentes en España; Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, la Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000 y la Asamblea General Seúl, Corea, octubre 2008 y las Notas de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 y la del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.

El CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío ha valorado este protocolo de ensayo clínico para su realización en el hospital, obteniendo un **DICTAMEN FAVORABLE** el 5 de junio de 2017. Asimismo, este ensayo será registrado previo a su inicio en <http://www.clinicaltrials.gov>.

Consentimiento informado

El paciente debe otorgar su consentimiento antes de ser admitido en el estudio clínico. El médico habrá de explicar la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del ensayo clínico, de una manera comprensible al paciente. La información proporcionada por el médico deberá ser también registrada. El sujeto del estudio otorgará su consentimiento, firmando el modelo correspondiente. En el ANEXO IV se adjunta una copia del modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado. El investigador no iniciará ningún procedimiento correspondiente al ensayo hasta que haya obtenido el consentimiento del paciente.

Control de Calidad de los datos

Se realizará un exhaustivo control de calidad de los datos y todos los documentos que se generen relativos a los pacientes o al propio estudio durante el todo el desarrollo del mismo.

En este control se revisarán y comprobarán los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) que se asignará a cada paciente. Estos CRD han de ser rellenados uno por paciente durante su participación en el estudio, por personal del equipo que desconocerá la asignación de tratamiento. Los datos de los pacientes se volcarán en una base de datos de SPSS.

Confidencialidad

Los datos del estudio se transcribirán a los CRD en los que sólo figurará un código asignado a cada paciente, que servirá de código de identificación para pacientes. Únicamente los médicos participantes, enfermeros/as, investigadores y el personal autorizado por los organismos oficiales, en caso necesario, podrán tener acceso a la historia clínica de los pacientes según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos personales.

Esta información confidencial será de exclusiva propiedad del investigador principal e investigadores colaboradores, no podrá ser revelada a otros sin previo consentimiento escrito del investigador principal y el resto de los investigadores colaboradores y no podrá ser utilizada excepto para la realización de este estudio. La información que se vaya creando durante la realización de este estudio clínico es también considerada confidencial y será utilizada por los investigadores en relación con los objetivos del estudio y el desarrollo de éste.

Monitorización y Auditoría

El estudio será monitorizado mediante visitas locales, llamadas telefónicas e inspección periódica de los CRD con la frecuencia suficiente para comprobar lo siguiente:

- Ritmo de inclusión de pacientes, cumplimiento de las normas de los procedimientos del protocolo, integridad y exactitud de los datos introducidos en los CRD, verificación frente a los documentos originales, guardando la confidencialidad de los pacientes según la ley de protección de datos en vigor; y aparición de acontecimientos adversos.
- Las visitas de monitorización serán realizadas por el monitor del estudio. El monitor podrá acceder a las historias clínicas de los pacientes después de solicitarlo el investigador. El investigador dedicará el tiempo suficiente a estas visitas y facilitará el acceso a toda la documentación a las personas autorizadas.
- En caso de que el monitor detectara una discordancia entre el CRD del paciente y la historia clínica de éste, abrirá una *query* (consulta) con los datos discordantes para

que sea de nuevo revisado el dato por el transcriptor de la historia clínica al CRD y sea modificado o explicado dicho error de transcripción. Así mismo, será responsabilidad de la persona encargada del control de datos verificar en cada visita de monitorización que las consultas abiertas han sido corregidas y explicadas para cerrarlas y quedar concluido el control de calidad de ese dato discordante.

El estudio podrá ser auditado por un organismo independiente. De igual manera, miembros del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío podrán realizar “visitas de seguimiento” al mismo.

Seguro

Dado que en este estudio el nivel de intervención es bajo, ya que se asemeja a la práctica clínica diaria, se solicitó y se ha obtenido el visto bueno del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío para la exención de la contratación de la póliza de seguros para la cobertura de la posible responsabilidad civil que se derive de algún efecto adverso demostrado sobre los sujetos del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rostad H, Strand T, Naalsund A, Talleraas O, Norstein J. Lung cancer surgery : the first 60 days . A population-based study §. 2006;29:824-8.
2. Searl CP, Perrino A. Fluid Management in Thoracic Surgery. *Anesthesiol Clin*. 2012;30(4):641-55.
3. Leong Chau EH, Slinger P. Perioperative Fluid Management for Pulmonary Resection Surgery and Esophagectomy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;18(1):36-44.
4. Ahn HJ, Kim JA, Lee AR, Yang M, Jung HJ, Heo B. The Risk of Acute Kidney Injury from Fluid Restriction and Hydroxyethyl Starch in Thoracic Surgery. *Anesth Analg*. 2016;122(1):186-93.
5. Evans RG, Naidu B. Does a conservative fluid management strategy in the perioperative management of lung resection patients reduce the risk of acute lung injury? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(3):498-504.
6. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic

- therapy and gastrointestinal complications in major surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):637-46.
7. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* junio de 2011;112(6):1392-402.
 8. Gurgel ST, do Nascimento P. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* junio de 2011;112(6):1384-91.
 9. Assaad S, Kyriakides T, Tellides G, Kim AW, Perkal M, Perrino A. Extravascular Lung Water and Tissue Perfusion Biomarkers after Lung Resection Surgery under a Normovolemic Fluid Protocol. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(4):977-83.
 10. Srinivasa S, Taylor MHG, Singh PP, Yu TC, Soop M, Hill AG. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *Br J Surg.* 2013;100(1):66-74.
 11. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 1 de abril de 2013;110(4):510-7.
 12. Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 de noviembre de 2012;15(5):878-87.
 13. Zhang J, Chen C, Lei X, Feng Z, Zhu S. Goal-directed fluid optimization based on stroke volume variation and cardiac index during one-lung ventilation in patients undergoing thoracoscopy lobectomy operations: a pilot study. *Clinics.* 2013;68(7):1065-70.
 14. Haas S, Eichhorn V, Hasbach T, Trepte C, Kutup A, Goetz AE, et al. Goal-directed fluid therapy using stroke volume variation does not result in pulmonary fluid overload in thoracic surgery requiring one-lung ventilation. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012.
 15. Piccioni F, Bernasconi F, Tramontano GTA, Langer M. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *J Clin Monit Comput.*

2016;v:1-8.

16. Fu Q, Zhao F, Mi W, Zhang H. Stroke volume variation fail to predict fluid responsiveness in patients undergoing pulmonary lobectomy with one-lung ventilation using thoracotomy. *Biosci Trends*. 2014;8(1):59-63.
17. Hofer CK, Rex S, Ganter MT. Update on minimally invasive hemodynamic monitoring in thoracic anesthesia. *Curr Opin Anesthesiology*. 2014;27:28-35.
18. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ: Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1977; 39:137-145.



ANEXO I. PROTOCOLO ANESTÉSICO (EXCLUÍDO MANEJO HEMODINÁMICO)

1. Monitorización básica: EKG, PANI, SpO₂.
2. Canalización de VVP en MS del lado contrario a cirugía. A ser posible calibre 16G.
3. Administración de 2 mg de Midazolam IV si se considera necesario.
4. Colocación de catéter **epidural**: espacios T2-T6. Comprobación habitual.
5. Colocación de sensor de **BIS**.
6. Colocación de monitor **TOF-Watch** en MSI (músculo adductor del pulgar).
7. Inducción anestésica:
 - Fentanilo 2 mcg/Kg IV.
 - Propofol 2 mg/Kg IV.
 - Administración de RMN tras calibración del monitor: Rocuronio 0,6 mg/Kg.
8. **Intubación** orotraqueal (pasos anteriores susceptibles de modificación si se prevee VAD). Comprobación de correcta colocación de TDL con fibrobroncoscopio. Sondaje urinario.
9. VM en volumen control. Volumen corriente a 8 ml/kg peso ideal, FR 12-14 rpm. FiO₂ al 40% y PEEP 5 cm H₂O.
10. Inicio sevoflurane para BIS objetivo entre 40-60.
11. Administración de **profilaxis antibiótica** (Cefazolina 2g IV). Se repite cefazolina 2 g a las tres horas del inicio del procedimiento.
12. Monitorización de **PA invasiva** en arteria radial del lado contrario a la cirugía (sistema FloTrac). Obtención del valor de IVS basal e IC basal. EXTRAER GASOMETRÍA ARTERIAL (inducción) Y BIOQUÍMICA (creatinina). Recogida datos monitor EV1000.
13. **ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO** (comunicación telefónica UICEC-HUVR)
14. Canalización de **VVC** subclavia/yugular del lado de la cirugía. EXTRAER GASOMETRÍA VENOSA (inducción).
15. Colocación en decúbito lateral. Inflado del balón bronquial del tubo de doble luz tras comprobación con fibrobroncoscopia. Colocación de manta térmica.

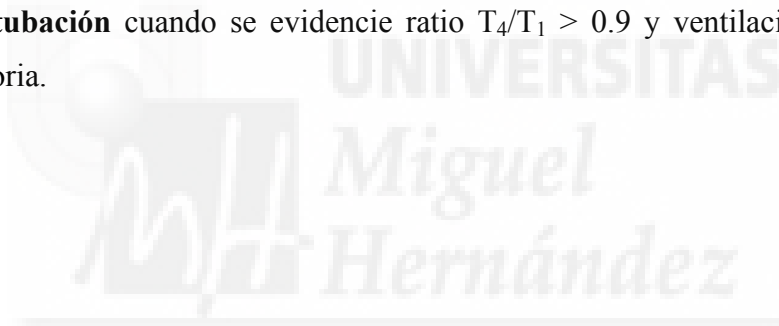
16. Maniobra de **reclutamiento alveolar** en ventilación bipulmonar: Pasamos a ventilación controlada por presión, fijamos el tiempo inspiratorio al 50%, y establecemos la frecuencia respiratoria en 12 rpm. La presión sobre PEEP se mantiene constante a 20 cm de H₂O. La presión inspiratoria y la PEEP se incrementan de forma simultánea y progresiva de 30/10 a 35/15 y finalmente a 40/20 cmH₂O. Esta última presión de reclutamiento 40/20 cmH₂O se mantiene durante 10 ciclos. Posteriormente las presiones se disminuyen de forma paulatina, volviendo a los parámetros basales, manteniendo la PEEP a 7 cmH₂O. Tras realizar la maniobra de reclutamiento, se vuelve a la ventilación controlada por volumen.
17. Inicio de ventilación unipulmonar. VT 4-6 ml/kg peso ideal. Inicio FiO₂ al 80 %, y bajar progresivamente hasta el 50 %, siempre que se consiga una SpO₂ estable por encima del 90 %. PEEP 7 cm H₂O. Frecuencia respiratoria que evite el auto-PEEP y buscando valores de PaCO₂ entre 40 y 60 mm Hg (hipercapnia permisiva). Presiones pico en vía aérea menores de 30 cm de H₂O. Reclutamiento alveolar en unipulmonar si precisa.
18. Bolo epidural de 5-7 ml de la preparación bupivacaína 0.1% más fentanilo 5 mcg/ml.
19. **INICIO DE CIRUGÍA.**
20. EXTRAER GASOMETRÍA ARTERIAL Y VENOSA (VUP-20min). Recogida de datos monitor EV1000
21. **Mantenimiento:**
- Sevoflurano para BIS objetivo entre 40-60.
 - Remifentanilo a 0.03-0.05 mcg/kg/min.
 - Fluidoterapia y control hemodinámico según grupo de asignación.
 - **PC rocuronio 5 mcg/Kg/min hasta estimar el final de la IQ en 30 minutos.**
- Control de TOF cada 45 minutos, buscando mantener contaje post-tetánico < 3 señales.
- PC epidural: bupivacaína 0.1% más fentanilo 1 mcg/ml a 5-7 ml/h. Inicio a los 60 minutos del bolo.
22. **30 minutos antes del final** estimado de la IQ:

- Parar PC de rocuronio.
- Analgesia IV: Paracetamol 1 g IV.
- Antieméticos: Ondansetrón 4 mg IV (valorar riesgo de NVPO; en caso de alto riesgo añadir 4 mg de Dexametasona IV en la inducción).

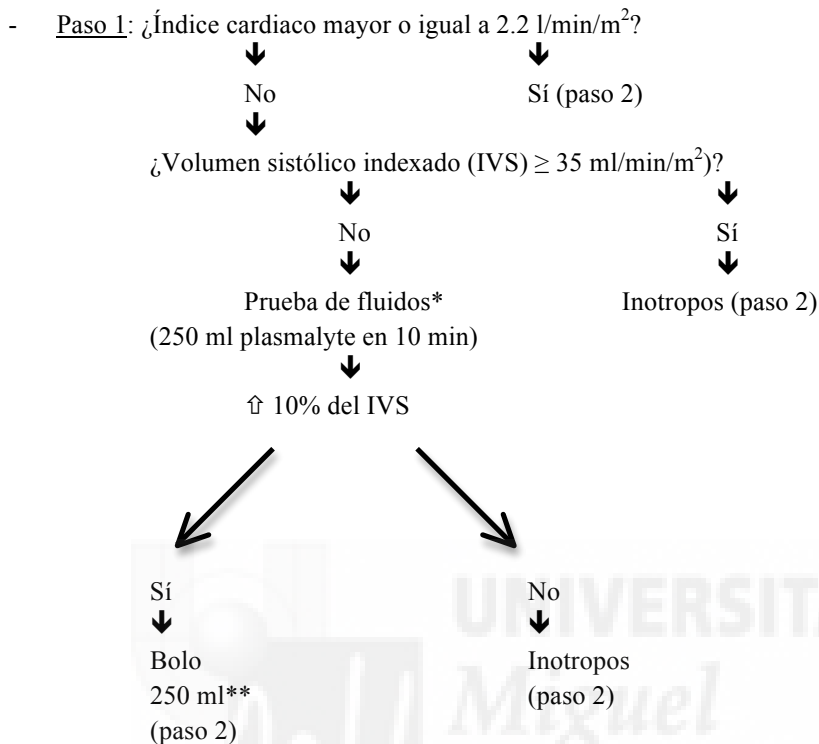
23. EXTRAER GASOMETRÍA ARTERIAL Y VENOSA (fin cirugía). Recogida de datos monitor EV1000.

24. **Educción:**

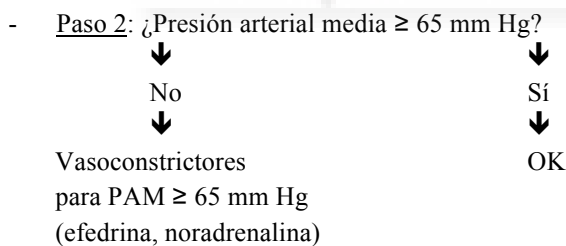
- Reversión de la RNM según valores de TOF:
 - + Si contaje post-tetánico < 3 señales, administrar sugammadex 4 mg/Kg IV.
 - + Si contaje post-tetánico 3 señales o ratio $T_4/T_1 < 0.9$, administrar sugammadex 2 mg/Kg IV.
- **Extubación** cuando se evidencie ratio $T_4/T_1 > 0.9$ y ventilación espontánea satisfactoria.



ANEXO II. ALGORITMO DE MANEJO HEMODINÁMICO EN LA TERAPIA DIRIGIDA POR OBJETIVOS.



**Se administra bolo hasta que IC \geq 2.2 l/min/m² o el aumento del IVS sea menor del 10 %.



- Paso 3: Reevaluar pasos 1 y 2 cada 10 minutos. En todos los casos se administrarán fluidos suplementarios para reponer pérdidas sanguíneas. Se transfundirán concentrados de hemáties para mantener hemoglobina por encima de 8 g/dl. Si se sospecha coagulopatía, se corregirá según tromboelastometría rotacional.

ANEXO III. HOJA DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN	Protocolo n°	N° notificación (laboratorio)
	Paciente n°	N° Notificación

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. Iniciales del paciente	1a. País	2. Fecha de nacimiento			2a Edad	3. Sexo	4-6 Inicio			8-13 Consecuencias <input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> La vida del paciente ha estado en peligro <input type="checkbox"/> hospitalización o prolongación la hospitalización <input type="checkbox"/> Incapacidad permanente o significativa <input type="checkbox"/> persistencia del acontecimiento adverso <input type="checkbox"/> Recuperación
		Día	Mes	Año			Día	Mes	Año	
7. Descripción del Acontecimiento Adverso (incluyendo datos relevantes de exploración o de laboratorio)										

II INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

14. Nombre		20. ¿Remitió el acontecimiento al suspender la medicación? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
15. Dosis diaria	16. Vía de administración	
17. Enfermedad en estudio		21. ¿Reapareció el acontecimiento al administrar de nuevo la medicación? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
18. Fechas del tratamiento (Desde/hasta)	19. Duración del tratamiento	

III HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

22. Medicamentos concomitantes y fecha de administración
23. Datos importantes de la historia clínica (Ej.: diagnóstico, alergias, embarazo, enfermedades, concomitantes, <u>etc.</u>)

IV INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a Nombre y dirección del promotor		24b Nombre y dirección del investigador
24d Código de laboratorio (N DGFPS)	25a Tipo de informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento	24c. Técnico del promotor que informa nombre. Teléfono. Firma:
24e Fecha del informe	24f Fecha de entrada DGFPS	25b <input type="checkbox"/> Se adjunta informe complementario

**ENVIAR INMEDIATAMENTE POR FAX AL NODO DE
FARMACOVIGILANCIA
DE LA UICEC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO
(FAX: 954 23 29 92)**

ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL ENSAYO CLÍNICO, “Ensayo clínico para comparar terapia dirigida por objetivos hemodinámicos frente a manejo convencional en cirugía de resección pulmonar”.

LEA DETENIDAMENTE LO QUE SIGUE

Se le ha planteado participar de forma voluntaria en un ensayo clínico en el que queremos comparar dos técnicas de manejo hemodinámico (vigilancia y control estrecho de las constantes vitales por parte del anestesiólogo). En el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General, de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, estamos desarrollando un estudio cuya finalidad es determinar si la administración de líquidos guiada por aparatos de vigilancia avanzados (monitorización hemodinámica avanzada) es superior a la administración guiada por parámetros convencionales (presión arterial y frecuencia cardíaca), que es la que se usa habitualmente.

Se le invita a participar en un estudio que compara ambas técnicas de manejo hemodinámico en cirugía del pulmón. No está obligado/a a tomar parte en él, y puede abandonarlo en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación. No sufrirá ninguna penalización ni perderá ninguno de los beneficios a los que tiene derecho si no participa en el estudio o si decide retirarse. El investigador también podrá poner fin a su participación en el estudio sin su consentimiento, si considera que es lo mejor para usted, si no sigue las instrucciones del investigador o si decide que el estudio debe finalizar por cualquier motivo.

En este trabajo de investigación no vamos a realizar ninguna prueba con medicamentos. Tampoco vamos a aplicar pruebas diagnósticas nuevas a nuestros pacientes ni vamos a utilizar técnicas invasivas diferentes a las empleadas habitualmente. Sólo pretendemos añadir monitorización (dispositivos de vigilancia) adicional en un grupo de pacientes para guiar el uso de líquidos por vía intravenosa, mientras que el otro grupo recibirá una monitorización (vigilancia) convencional con una fluidoterapia que restrinja el aporte de líquidos, que es la fluidoterapia de referencia hoy día en cirugía torácica.

Los pacientes que vamos a estudiar son aquellos que se van a someter a cirugía de resección pulmonar que cumplen con los criterios de inclusión planteados. El resto del tratamiento y la asistencia de los pacientes que incluyamos en el estudio será el mismo que el de cualquier otro paciente, no suponiendo el presente trabajo modificación alguna sobre las pautas de intervención, técnica anestésica, cuidados hospitalarios, tiempo de ingreso, labores administrativas, etcétera, de los pacientes.

Una vez que usted dé voluntariamente su consentimiento entrará a formar parte del ensayo. Una vez firme este consentimiento se le asignará a ser intervenido por uno de estos dos métodos:

1. Terapia guiada por objetivos hemodinámicos.
2. Manejo convencional.

Si usted decide tomar parte en este estudio de investigación, se le asignará al azar (como tirar una moneda al aire) a uno de los dos tipos de tratamiento. Usted tendrá la misma posibilidad de ser asignado a cualquiera de los dos. El seguimiento y tratamiento postoperatorio que se le realizará durante el estudio será el mismo que el que se realizará a las personas que no accedan a participar.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El *objetivo principal* de nuestro proyecto es analizar el porcentaje de tiempo dentro de la cirugía en la que presenta un gasto cardiaco adecuado. El gasto cardiaco es el volumen de sangre que bombea nuestro corazón en un minuto y es un reflejo de cómo le llega el oxígeno a nuestro organismo.

Como *objetivos secundarios* compararemos la función de los pulmones, riñones, corazón, así como la duración de la estancia en el hospital, además de otra serie de complicaciones, en función de la intervención recibida.

EXPLORACIONES DEL ESTUDIO

Fundamentalmente serán exploraciones analíticas y radiológicas, que no le supondrán molestias adicionales, ya que las radiografías no duelen y las analíticas se obtendrán a través de las vías que se le colocarán en quirófano una vez anestesiado

(“dormido”). Su participación en este estudio no le supondrán más visitas al hospital de las que realizaría si no hubiera participado.

BENEFICIOS ESPERABLES

Nuestra finalidad, una vez analizados los resultados del estudio, será determinar si una monitorización más avanzada puede guiarnos en el uso de líquidos de una manera más racional y mejorar los resultados frente a los parámetros de vigilancia que empleamos actualmente y que están validados por la literatura científica.

Con esto pretendemos continuar incrementando la seguridad y fiabilidad que se sustenta sobre los parámetros medidos por el anestesiólogo en quirófano, mejorando si así se demuestra la eficiencia de nuestros actos. Paralelamente, confiamos en poder aportar nuevas herramientas de conocimiento a la comunidad científica para seguir mejorando la calidad asistencial ofertada a nuestros pacientes. No podemos asegurarle que usted se beneficie directamente por su participación, pero podrá ayudarnos a mejorar la atención a futuros pacientes que padecen su misma patología.

RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:

- Los más frecuentes: Sangrado durante y después de la operación que puede requerir el uso de sangre y derivados, colocación de nuevos drenajes torácicos e incluso realizar una nueva intervención para resolver el problema. Infección de la herida quirúrgica con o sin infección pleural (zona de los pulmones) que igualmente puede requerir colocación de nuevos drenajes, e incluso nuevas operaciones para su solución, además de uso de antibióticos y otros productos farmacéuticos. Infección pulmonar (neumonía) bien por el empeoramiento o extensión de una infección previa, bien por ser adquirida en el hospital. Dolor postoperatorio que en muy raras ocasiones puede derivarse en una neuralgia persistente.
- Los más graves: Infección de la cavidad pleural vacía tras la extirpación completa de un pulmón. Hemorragia masiva, neumonía en grados importantes.

- La específicas en relación al manejo hemodinámico realizado: Como cualquier intervención que requiera el uso de líquidos por vía intravenosa, la administración excesiva de líquidos puede llevar a una acumulación de líquido en el organismo (incluidos los pulmones), mientras que una administración excesivamente restrictiva de líquidos puede llevar a una alteración de la función de los riñones. Todos estos parámetros van a estar estrechamente vigilados, con independencia del tipo de terapia recibida. De hecho, si la cirugía lo precisa, se pasará de una vigilancia convencional a una vigilancia más avanzada.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y excepcionalmente puede producirse la muerte.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Todo el personal relacionado con el ensayo está obligado a proteger la confidencialidad de sus datos según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 de 13 de diciembre). La información recogida sobre usted se mantendrá por y bajo la supervisión del Promotor durante el tiempo que sea necesario. Todos sus datos se identificarán mediante un código y no aparecerán su nombre y datos personales en ninguno de los documentos relacionados con el estudio. En los resultados del estudio y en las publicaciones derivadas del mismo, no aparecerán nunca sus datos personales.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Si usted decide no participar en este estudio continuará recibiendo los cuidados médicos habituales y el tratamiento adecuado para su enfermedad. La no participación en el estudio no repercutirá en el cuidado de su enfermedad. Usted puede decidir participar ahora y cambiar de opinión más adelante, puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello repercuta negativamente en sus cuidados posteriores. Así mismo puede ser retirado por el médico del estudio si éste lo considera oportuno.

SEGURO DEL ESTUDIO

El promotor del estudio se asegurará de que su participación quede cubierta por un seguro en caso de que ocurriera alguna eventualidad relacionada con las intervenciones, sea por parte de la institución o por contratación expresa en cumplimiento de la legislación aplicable (Real decreto 1090/2015).

¿Con quien contactar para más información?

Si tiene alguna pregunta relacionada con el ensayo o con sus derechos como sujeto participante en una investigación, así como en caso de daño relacionado con el ensayo, por favor contacte con el Dr. Alejandro Domínguez Blanco, telf 955012276.

Acuerdo de participación en el estudio

Este formulario de consentimiento contiene información importante, de tal manera que usted pueda decidir si desea participar en este estudio. Si lo desea puede consultar con su médico habitual o familiares antes de firmar el consentimiento. Si tiene alguna pregunta que permanezca sin contestar, por favor pregunte a su médico del estudio o a cualquier miembro del personal de este estudio antes de firmar este formulario.

Usted ha leído este consentimiento informado, este estudio se le ha explicado a su entera satisfacción y todas sus preguntas relativas a los procedimientos del estudio, los posibles riesgos y molestias y efectos secundarios se le han contestado. Si tiene más preguntas respecto al estudio, o en caso de lesiones relacionadas con el estudio, deberá contactar con el Dr. Alejandro Domínguez Blanco, inmediatamente en el teléfono 955012276.

Recibirá una copia de este formulario de consentimiento informado firmado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del ensayo: Ensayo clínico para comparar terapia dirigida por objetivos hemodinámicos frente a manejo convencional en cirugía de resección pulmonar.

Yo, (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con:
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera,
- sin tener que dar explicaciones,
- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del sujeto

Fecha

(dd/mm/aa)

Nombre del sujeto

Firma del investigador

Fecha (dd/mm/aa)

Nombre del investigador

Consentimiento informado oral ante testigos

Título del Ensayo:

Ensayo clínico para comparar terapia dirigida por objetivos hemodinámicos frente a manejo convencional en cirugía de resección pulmonar.

Yo, _____ (nombre y apellidos)
declaro bajo mi responsabilidad que _____
(nombre del participante en el ensayo)

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha sido informado por _____ (nombre
investigador).

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha: ____/____/____

Firma del participante: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del testigo: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____

Consentimiento informado del Representante

Título del Ensayo:

Ensayo clínico para comparar terapia dirigida por objetivos hemodinámicos frente a manejo convencional en cirugía de resección pulmonar.

Yo, _____ (nombre y apellidos) en
calidad de _____ (relación con el participante)

de _____ (nombre del participante en el
ensayo)

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (nombre
investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a _____
(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de
entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____
(nombre del participante) participe en este estudio.

Fecha: ____/____/____

Firma del representante: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____

TABLA 1. CRITERIOS AKIN PARA CLASIFICAR EL FALLO RENAL AGUDO

Criterios AKIN para clasificar el fallo renal agudo		
Categoría	Criterio de creatinina sérica	Criterio de flujo urinario (FU)
1	Aumento creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl o aumento ≥ 150 a 200% (1.5 a 2 veces) desde el nivel basal	FU < 0.5 ml/kg/h durante > 6 h
2	Aumento creatinina sérica ≥ 200 hasta 300% (> 2 a 3 veces) desde el nivel basal	FU < 0.5 ml/kg/h durante > 12 h
3	Aumento creatinina sérica $\geq 300\%$ (> 3 veces) desde el nivel basal o creatinina sérica ≥ 4 mg/dl con un aumento abrupto de al menos de 0.5 mg/dl	FU < 0.3 ml/kg/h durante > 24 h o anuria durante 12 h
<p>Sólo un criterio (creatinina o débito urinario) debe cumplirse para calificar a un paciente. Los que reciben terapia de reemplazo renal son considerados en categoría 3. AKIN exige dos mediciones de creatinina separadas por 48 horas, siendo el primer valor el basal.</p>		

TABLA 2. CÁLCULO DEL BALANCE HÍDRICO 24 HORAS

1) Aportes:
+ Fluidoterapia intra y postoperatoria (ml)
+ Agua endógena (producto de la oxidación de los alimentos): 300 ml/24 horas (12.5 ml/h).
+ Ingesta (agua)
2) Pérdidas:
+ Sangrado intraoperatorio (ml)
+ Diuresis 24 horas (ml)
+ Pérdidas insensibles (perspiración): 0.5 ml/kg/h (en 24h)
+ Drenaje endotorácico (ml)
+ Toracotomía: 1ml/kg/h de cirugía (0.5 ml/kg/h en caso de toracoscopia)

TABLA 3. DEFINICIÓN BERLÍN DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA)

La definición Berlín del SDRA requiere que todos los siguientes criterios estén presentes:	
a) <u>Tiempo de inicio</u> : debe ser agudo y estar dentro de la primera semana, de conocida la injuria o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.	
b) <u>Prueba de imagen torácica</u> : Presencia de opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar en una Rx de tórax o TAC. Estas opacidades no deben ser totalmente explicados por derrame pleural, atelectasias, o nódulos pulmonares.	
c) <u>Origen del edema</u> : La insuficiencia respiratoria no está completamente explicado por la insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos. Se requiere una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir un edema pulmonar hidrostático, si no hay factores de riesgo de SDRA	
d) <u>Alteración de la oxigenación</u> :	
Leve	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ *
Moderada	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severa	$100 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
* La presión positiva continua en vía aérea puede ser administrada de manera no invasiva en la forma leve del SDRA.	

TABLA 4. TABLA CRONOLÓGICA DEL ESTUDIO

	Consulta preanestesia	Reclutamiento (Día -1)	Recogida inicial de datos (Día -1)	Día de la intervención quirúrgica (Día 0)	Primer día postoperatorio (Día 1)	Segundo día postoperatorio (Día 2)	Tercer día postoperatorio (Día 3)	Final del seguimiento (día 30)
Historia Clínica	X							
Clasificación ASA	X							
Criterios de inclusión y exclusión		X	X	X				
Consentimiento informado		X						
Datos demográficos			X					
Enfermedades/medicación previa			X					
Aleatorización				X				
Datos quirúrgicos				X				
Datos anestésicos				X				
Seguimiento URPA				X	X			
Gasometría arterial (lactato, PaO ₂ , Hb, pH) *				X	X			
Gasometría venosa (SvcO ₂) *				X	X			
Datos hemodinámicos (EV1000): IC, IVS, PVC, PAM *				X	X			
Bioquímica (creatinina, PCR)				X	X	X	X	
Acontecimientos adversos				X	X	X	X	X
Supervivencia								X

* En la inducción anestésica, a los 20 minutos del inicio de la ventilación unipulmonar, al finalizar la cirugía y a las 4 horas postoperatorias

TABLA 5. ETAPAS DE DESARROLLO DEL PROYECTO

ETAPA	DURACIÓN ESTIMADA
Revisión crítica y recolección de la bibliografía. (Pubmed, Scopus, Mendeley...).	1 mes
Realización de proyecto de investigación.	4 meses
Aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío.	2 meses
Estudio piloto. Obtención de resultados preliminares del outcome primario que permitan obtener tamaño muestral.	6 meses
Recogida de casos e introducción en base de datos.	Según tamaño muestral calculado
Tratamiento estadístico de los resultados. Software SPSS (IBM comp.) y software necesario.	1 mes
Resultados, discusión y conclusiones.	2 meses
Redacción estructurada.	2 meses

FIGURA 1. SENSOR FloTrac



FIGURA 2. PLATAFORMA CLÍNICA EV1000

