EHU

Euskal Herriko Unibertsitatea
Universidad del País Vasco

MANEJO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA TORÁCICA VIDEOTORACOSCÓPICA.

MORFINA INTRATECAL. EFICACIA, SEGURIDAD Y ALTERNATIVAS.

TESIS DOCTORAL

Doctorando: Silvia González Santos

Directores: Borja Aguinagalde e Inmaculada Ruiz Montesinos

2025

Haruki Murakami: ***“el dolor es inevitable. El sufrimiento es opcional”***

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Como afirmaba el escritor y moralista francés, Jean de La Bruyère: *"Solo un exceso es recomendable en el mundo: el exceso de gratitud".* Y yo no quiero dejar de dar las gracias a todas las personas que me han acompañado en este viaje, porque sin su apoyo, paciencia y confianza no habría sido posible.

Y de manera especial, a algunas de ellas, cuya participación ha sido especialmente decisiva.

A mi familia, por ser mi pilar y mi fuente inagotable de amor, comprensión y fortaleza. Porque sin su apoyo incondicional e infinita paciencia nunca habría podido llevar esta tarea a buen puerto. Y sí, Javi, que sepas que ya tengo pensada la respuesta a tu pregunta recurrente de donde te voy a llevar a celebrarlo. Y espero que mis hijos (Naia y Martín) entiendan algún día la importancia de este trabajo y sepan perdonarme por el tiempo que me ha privado de estar con ellos.

A mi compañero y amigo Borja Mugabure, que siempre me hace ver lo positivo de todos los retos a los que me enfrento y me carga las baterías de energía y endorfinas para seguir.

A mi amigo el Dr. Manuel Granell, que me ha hecho mantener la ilusión en los momentos duros del proyecto, que no han sido pocos.

A mis directores, que han sabido guiarme en este viaje. Por su dedicación y sus valiosas orientaciones.

A todos mis compañeros anestesiólogos y cirujanos torácicos del Hospital Universitario Donostia por su ayuda a la hora de recoger y registrar los casos. Al igual que a nuestra fabulosa enfermería de quirófano, de la Unidad de Reanimación y de la consulta y planta de cirugía torácica, piezas fundamentales para la realización del estudio.

A mis padres, por su amor infinito y sus enseñanzas desde pequeña, que han constituido el estímulo para ser mejor persona y médico además de ayudarme a superar y conseguir todas las metas que me he propuesto.

Cada página de esta tesis lleva impreso el esfuerzo, la enseñanza y el cariño de quienes me acompañaron; a todos, mi eterno agradecimiento.

Y, finalmente, no quiero dejar de expresar el deseo de que me sigan acompañando en los futuros proyectos.

ÍNDICE

ÍNDICE 9

ABREVIATURAS 13

INTRODUCCIÓN 17

1.1. Definición y dimensiones del dolor 17

1.2. Neuroanatomía y el proceso de nocicepción 18

1.3. Tipos de dolor 24

1.4. Evaluación y valoración del dolor. 26

1.5. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio (DAP) 28

1.6. Opioides y analgesia. 32

Opioides espinales. 33

1.7. Control del dolor en cirugía torácica 38

JUSTIFICACIÓN 45

OBJETIVOS 49

MATERIAL Y MÉTODOS 53

Estudio de eficacia y seguridad de la morfina intratecal comparada con el bloqueo intercostal con levobupivacaína 53

Diseño del ensayo 53

Participantes y criterios de selección 53

Aleatorización, estratificación y enmascaramiento 54

Descripción del protocolo 54

Descripción de variables 55

Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico 56

Estudio de seguridad de la morfina intratecal 58

Fuente de datos y población del estudio 58

Descripción de Variables 58

Características de los pacientes 59

Descripción del protocolo 59

Análisis estadístico 59

RESULTADOS 63

Resultados del estudio de eficacia y seguridad de la morfina intratecal comparada con levobupivacaína intercostal 63

Características basales de los pacientes. 65

Variable principal 66

Variables secundarias 69

Dolor crónico. 70

Resultados del estudio de seguridad de la morfina intratecal 72
Selección de pacientes. 72
Características basales de los pacientes. 73
Variables primarias. 75
Variables secundarias. 78
DISCUSIÓN 83
LIMITACIONES 91
PROYECTOS DERIVADOS 95
Protocolo hospitalario de alta precoz de pacientes que han recibido morfina intratecal. 95
Estudio prospectivo para evaluar la eficacia del ESPB 97
LÍNEAS FUTURAS 103
CONCLUSIONES 107
BIBLIOGRAFÍA 111
ANEXOS 123
https://drive.google.com/drive/folders/1PSrh37yU3D9mP51lczIxHh1-Yrbu63oY?usp=drive_link 123

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Anatomía general en sección transversal de la médula espinal. 20
Figura 2: Tracto espinotalámico. 22
Figura 3. Escalas EVA y EVN. 27
Figura 4. Lugar de acción de los analgésicos usados en tratamiento multimodal del dolor. 31
Figura 5. Distribución opioide. 34
Figura 6. Inicio y duración de acción. 36
Figura 7. Extensión de la analgesia de los opioides. 37
Figura 8. Diagrama de flujo de los Estándares Consolidados de Presentación de Ensayos (CONSORT). 64
Figura 9. Evolución de los promedios del dolor en ambos grupos a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas, en reposo (A) y al toser (B). 68
Figura 10. Mejor (A) y peor (B) escenarios del análisis de sensibilidad para el dolor en reposo. 68
Figura 11. Mejor (A) y peor (B) escenarios del análisis de sensibilidad para el dolor al toser. 69
Figura 12. Diagrama de flujo estudio retrospectivo. 72
Figura 13. Pacientes con atelectasia 76
Figura 14. Pacientes que precisaron asistencia respiratoria **77**

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes. 66
Tabla 2. Dolor agudo postoperatorio 67
Tabla 3. Efectos adversos relacionados con el tratamiento en todos los pacientes tratados con ICL o MIT. 70
Tabla 4. Evaluación de la intensidad del dolor crónico en reposo y con la tos, a los 6 y 12 meses después de la cirugía. 71
Tabla 5. Datos demográficos 73
Tabla 6. Datos preoperatorios 74
Tabla 7. Tipos de cirugías. Distintos procedimientos quirúrgicos. 74
Tabla 8. Dosis de morfina intratecal desglosada por especialidades. 75
Tabla 9. Depresión respiratoria y complicaciones respiratorias. 75
Tabla 10. Variables secundarias. 79

ABREVIATURAS

-ASRA: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine.

-ASA: American Society of Anesthesiologists.

-BPI: en inglés, Brief Pain Inventory.

-DAP: dolor agudo postoperatorio.

-EACTAIC: European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and Intensive Care.

-ERAS: Enhanced recovery after surgery (en español, recuperación intensificada).

-ESAIC: European Society of Anaesthesiology and Intensive Care.

-ESRA: European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy.

-EVA: escala visual analógica.

-EVN: escala verbal numérica.

-ESPB: Erector spinae plane block (en español, bloqueo del plano del erector espinal).

-GABA: Ácido gamma-aminobutírico.

-MIT: morfina intratecal.

-MOR: del inglés, mu-opioid receptor.

-MPQ: cuestionario del dolor Mc Gill.

-NMDA: N-Metil-D-Aspartato.

-NRM: núcleo del rafe magno.

-NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios.

-OAF: oxigenoterapia de altos flujos.

-PACU: unidad de cuidados postanestésicos.

-PCA: patient controlled analgesia (en español, analgesia controlada por el paciente).

-PVB: paravertebral block.

-SNC: sistema nervioso central.

-TEA: Thoracic epidural anesthesia (en español, epidural torácica).

-VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y dimensiones del dolor

El dolor puede variar ampliamente de intensidad, cualidad y duración y tiene diversos mecanismos fisiopatológicos y significados. Es por todo esto que definirlo de manera precisa y concisa supone un reto.

Hasta los años 60, el dolor era considerado una respuesta inevitable al daño tisular. No había lugar para una dimensión afectiva ni para su variabilidad en función de características genéticas, experiencias pasadas, ansiedad o expectación(1). Con el tiempo, se han ido produciendo cambios en el enfoque del mismo de la mano de los avances en el conocimiento de los mecanismos del dolor y en su tratamiento(2). Un cambio fundamental en la nueva definición, en comparación con la versión de 1979, está en el reemplazo de la terminología que se basaba en la capacidad de una persona para describir la experiencia para calificarla como dolor. La antigua definición decía: «Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño». Esta redacción excluía a aquellos que no podían articular verbalmente su dolor, como, por ejemplo, bebés, personas mayores y otros que, por las circunstancias que fueran, no podían manifestarlo verbalmente(3).

El dolor es siempre subjetivo. Se puede considerar que tiene una dimensión biológica, una psicológica y una social. Cada individuo utiliza y aplica la palabra en función de las experiencias vividas en relación al daño desde la edad temprana. Los biólogos reconocen que los estímulos responsables del dolor son causantes de daño tisular(4).

De la misma manera, el dolor es aquella experiencia que asociamos a un daño tisular actual o potencial. Es incuestionablemente una sensación en una o varias partes del cuerpo, pero también es siempre desagradable y, por tanto, una experiencia emocional.

El dolor puede variar ampliamente de intensidad, cualidad y duración y tiene diversos mecanismos fisiopatológicos y significados. Es por todo esto que definir el concepto del dolor de manera precisa y concisa supone un reto.

En 2020, la International Association for the study of Pain (IASP) revisó la definición del dolor de 1979, ofreciendo una actualización de la misma junto con unas notas acompañantes(3). Esta revisión es oportuna, dado los recientes avances en el campo del

dolor, incluida la introducción de un nuevo descriptor mecanicista del mismo (es decir, el dolor nociplástico) y las actualizaciones de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª Revisión (CIE-11), que establece que el dolor crónico puede ser "un trastorno de salud por derecho propio". Esta revisión fue dirigida por un grupo de trabajo de la IASP(3). Posteriormente se han hecho reflexiones críticas sobre la misma y las notas que la acompañan(5,6).

La última definición de la IASP(3) define el dolor como "**una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o que se asemeja a la asociada con, un daño tisular real o potencial**". Y además añade **seis anotaciones complementarias** que hay que tener en cuenta:

-El dolor es siempre una experiencia personal que está influenciada en diversos grados por factores biológicos, psicológicos y sociales.

-El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no se puede inferir únicamente de la actividad de las neuronas sensoriales.

-A través de sus experiencias vitales, las personas aprenden el concepto de dolor.

-El relato de una persona de una experiencia como dolor debe ser aceptado.

-Aunque el dolor suele desempeñar un papel adaptativo, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar social y psicológico.

-La descripción verbal es solo una de las distintas maneras de manifestar el dolor. La incapacidad de comunicarse no niega la posibilidad de que un ser humano o un animal no humano experimente dolor.

1.2. Neuroanatomía y el proceso de nocicepción

Desde el punto de vista fisiopatológico el dolor es el resultado de una compleja red de interacciones neuroanatómicas y neuroquímicas. Los estímulos nocivos activan receptores periféricos específicos (nociceptores), cuyas señales son transmitidas a través de fibras nerviosas hasta el sistema nervioso central. Este recorrido implica diversas estructuras como la médula espinal, el tálamo y la corteza cerebral, así como regiones encargadas de la respuesta emocional y autonómica al dolor. Los mediadores químicos liberados en este proceso pueden amplificar la percepción dolorosa, contribuyendo a

fenómenos como la hiperalgesia o la alodinia. Asimismo, la plasticidad neuronal puede derivar en estados patológicos donde el dolor persiste incluso en ausencia de un estímulo nocivo activo(7–10).

De manera más detallada podemos decir que el proceso de nocicepción es el proceso mediante el cual el estímulo nocivo y desagradable en la periferia se transmite a través de la médula espinal hacia diversas áreas del sistema nervioso central, resultando en la sensación fisiológica del dolor y en la respuesta emocional negativa asociada, así como en la memoria, culminando en la sensación de dolor. El primer paso en el procesamiento del dolor es la conversión de un estímulo periférico en las fibras sensoriales nociceptivas en un potencial de acción. Si un estímulo tiene una intensidad suficiente para alcanzar el umbral de un potencial de acción, se genera un impulso nervioso. Este se propaga a lo largo de la fibra aferente primaria hacia el sistema nervioso central. Si la intensidad del estímulo aumenta, se reclutan fibras nerviosas adicionales y más áreas del sistema nervioso.

Las fibras nerviosas aferentes son las responsables de trasladar los estímulos sensitivos desde los nociceptores (receptores periféricos del dolor) hasta el sistema nervioso central (SNC). Las neuronas que conforman las fibras nerviosas aferentes son neuronas unipolares cuyos cuerpos neuronales conforman los llamados ganglios de la raíz dorsal (ganglios sensitivos que modulan la información y la transmiten al asta dorsal de la médula espinal, donde sinaptan con las neuronas de segundo orden).

Las fibras nerviosas Aδ y C, que se diferencian por su velocidad de conducción y mielinización, transportan estas señales hacia la médula espinal, donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en el asta dorsal.

El axón central de la neurona aferente primaria (con el cuerpo celular ubicado en el ganglio de la raíz dorsal) se une a un nervio craneal o espinal y entra en el tronco encefálico o la médula espinal, donde sinapta con una **neurona somatosensorial secundaria**.

La sustancia gris de la médula espinal está formada por una serie de láminas, donde el patrón celular de cada lámina está compuesto por una citoarquitectura diferente. **Rexed** propuso una clasificación basada en 10 láminas o capas relacionadas con la función de

cada una (Figura 1). Las fibras primarias (de la primera neurona) sinaptan fundamentalmente en las láminas I y II de Rexed (aunque algunas pueden alcanzar la lámina V). Las fibras C sinaptan siempre en estas láminas, mientras que las A∂ pueden hacerlo también en las láminas V y X.

Antes de llegar a estas láminas, las fibras primarias emiten unas fibras colaterales ascendentes y descendentes, que forman el haz de Lissauer, que permite la propagación del estímulo hasta en dos segmentos medulares por encima y por debajo del punto de inserción de la primera neurona, de modo que el dolor se puede percibir como más difuso y no como un dermatoma específico, aunque el estímulo proceda de una sola fibra. Las fibras A∂ envían sus subdivisiones de 3 a 6 segmentos en sentido craneal y caudal, mientras que las fibras C lo envían de 2 a 3 segmentos, también en sentido caudal y/o craneal.

A nivel de la médula espinal, las segundas neuronas forman las vías ascendentes que transmiten la información nociceptiva. Estas vías forman parte de la sustancia blanca medular. De todas ellas, la más importante es el **haz espinotalámico**, que se divide en lateral y ventral(11).

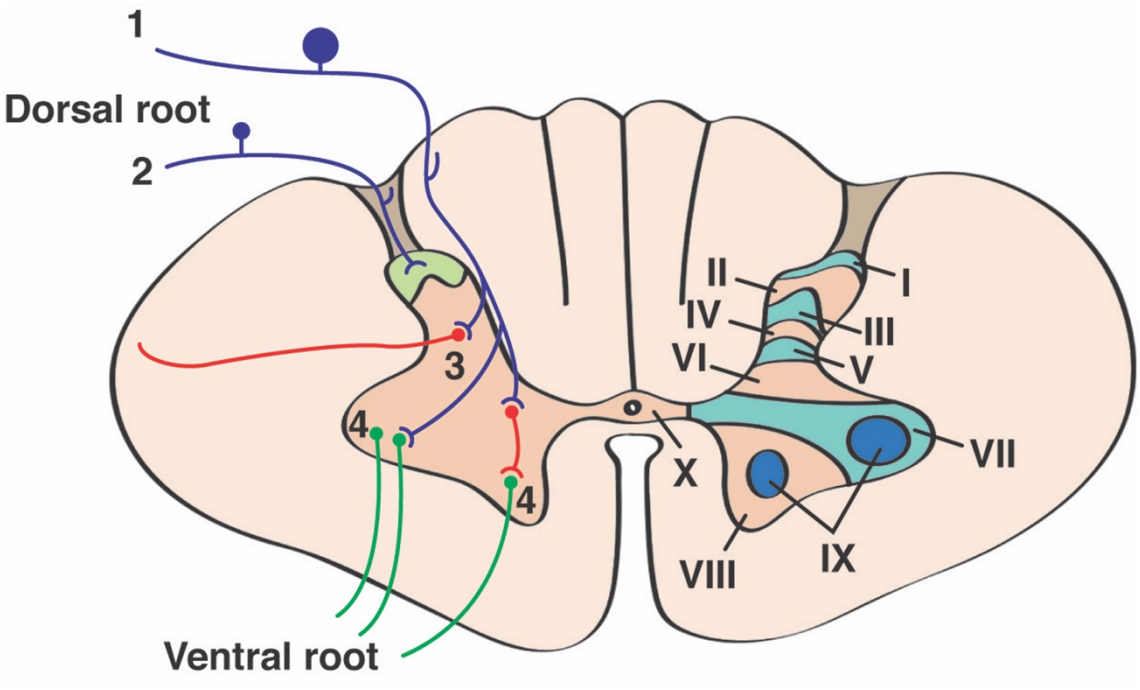


Figura 1: Anatomía general en sección transversal de la médula espinal.

Dorsal root, raíz dorsal; ventral root, raíz anterior(9).

Como ya avanzábamos anteriormente, los axones de la mayor parte de las neuronas de segundo orden cruzan la línea media cerca de su sitio de origen (comisura anterior) al lado contralateral de la médula, antes de formar el haz espinotalámico y enviar sus fibras al tálamo, formación reticular, núcleo del rafe magno y la sustancia gris periacueductal. Las fibras que transportan información sobre la discriminación de dos puntos, información táctil, presión, vibración y propiocepción ascienden a través de la columna dorsal de la médula espinal, formando los **fascículos grácil y cuneiforme**. Las fibras que llevan información sobre el dolor, la temperatura y el tacto burdo desde las estructuras somáticas y viscerales ascienden a través del **tracto espinotalámico lateral**. El **tracto espinotalámico anterior** transporta información adicional sobre el dolor, la temperatura y el tacto de manera ascendente hacia el tronco encefálico y el diencéfalo (Figura 2).

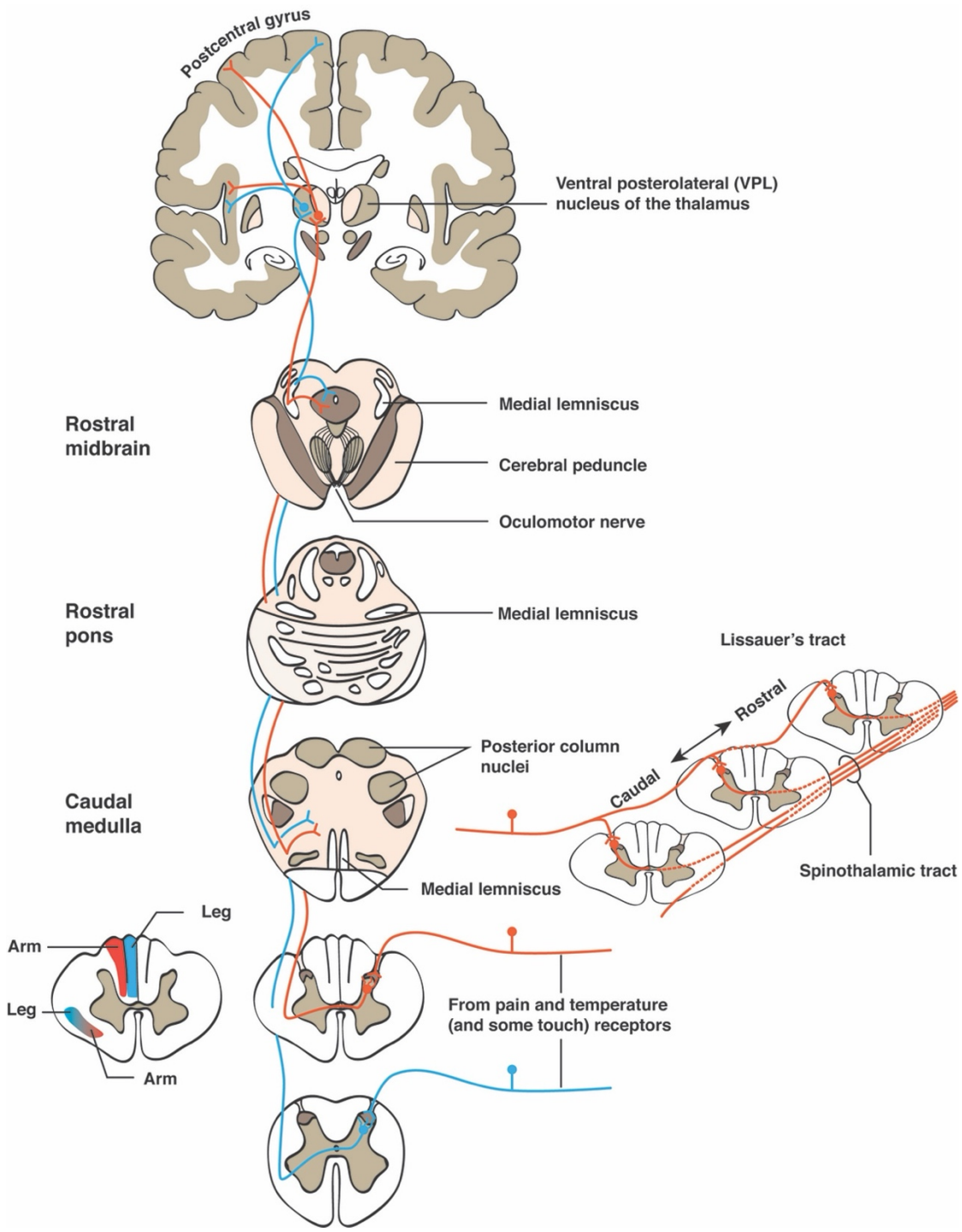


Figura 2: Tracto espinotalámico.

Caudal medula, medula caudal; Arm, brazo; Leg, pierna; Rostral pons, puente rostral o frontal; From pain and temperature (and some touch) receptors, receptores del dolor y la temperatura (y algunos del tacto); Posterior columna nuclei, nucleos de la columna posterior; Medial Lemniscus, lemnisco medial; oculomotor nerve, nervio oculomotor; cerebral peduncle, pedúnculo cerebral; Spinothalamic tract, tracto espinotalámico; Lissauer´s tract, tracto de Lissauer; Medial lemniscus, leminisco medial; ventral posterolateral (VPL) nucleus of the thalamus, núcleo ventral posterolateral del tálamo; Poscentral gyrus, giro poscentral(9,12).

La primera sinapsis cortical se hace en el tálamo. Desde aquí las **neuronas de tercer orden** mandan axones a la corteza somatosensorial (desde el tálamo lateral) o a las regiones del cerebro involucradas en las respuestas afectivas del dolor (desde el tálamo medial al sistema límbico, incluyendo la corteza cingulada). Otras vías involucradas en la respuesta autonómica al dolor se proyectan al hipotálamo (p.ej., respuesta al estrés y respuesta al sueño-vigilia). Este conjunto de vías permite al SNC emitir una respuesta sensorial y emocional a los estímulos dolorosos agudos.

Los mediadores químicos como el glutamato, la sustancia P, la serotonina y las prostaglandinas juegan un papel clave en la sensibilización periférica y central del dolor, pudiendo amplificar la señal nociceptiva y contribuir a condiciones como la hiperalgesia y la alodinia.

Modulación del dolor. Modulación periférica. Modulación central.

Como se mencionó anteriormente, el dolor normal tiene una respuesta protectora. Es esencial que el sistema nervioso aprenda a reconocer este estímulo doloroso de forma más temprana y rápida con exposiciones repetidas para evitar el daño tisular. Esta plasticidad neuronal y el aumento de la sensibilidad resultan en la sensibilización del sistema nervioso, tanto a nivel central como periférico, y ayudan en la detección temprana de la sensación de dolor. Sin embargo, el dolor persistente puede volverse patológico y provocar la pérdida de la función protectora que el dolor ofrece al cuerpo. El dolor persistente es una enfermedad en sí misma, a diferencia de la sensación de dolor, que es un síntoma de una condición patológica subyacente.

En definitiva, la **modulación del dolor** es el proceso mediante el cual el sistema nervioso central y periférico regula la percepción del dolor. Este mecanismo implica la interacción de diversas estructuras cerebrales, neurotransmisores y vías nerviosas que pueden **aumentar (facilitadora) o disminuir (inhibitoria)** la intensidad del dolor. La sensibilización periférica se debe a la acción de mediadores como histamina, bradicinina, prostaglandinas y serotonina en el sitio de lesión. La modulación central incluye mecanismos de facilitación (como la hiperexcitabilidad neuronal) e inhibición. Esta última es mediada por neurotransmisores inhibitorios (GABA, glicina, adenosina) y vías descendentes originadas en la sustancia gris periacueductal y el núcleo del rafe magno, que utilizan sistemas serotoninérgicos, adrenérgicos y opioides endógenos(11).

1.3. Tipos de dolor

El dolor se puede clasificar de distintas maneras y en función de distintos criterios(13). Una manera de clasificarlo sería la siguiente(14):

Atendiendo a la fisiopatología:

Dolor nociceptivo

El dolor nociceptivo resulta de la actividad en vías neuronales, secundaria a estímulos reales o estímulos que podrían potencialmente dañar el tejido. Puede ser de dos tipos: somático o visceral.

Somático

El dolor somático es aquel cuyo origen es la información nociceptiva procedente de cualquier tejido que constituye la estructura del cuerpo. De forma más explícita, el dolor somático incluye todos los dolores procedentes de estructuras no viscerales del cuerpo.

Visceral

El dolor visceral es el que proviene de órganos internos como el corazón y grandes vasos, los pulmones y las vías respiratorias, el aparato digestivo, el hígado, vesícula biliar, los órganos urológicos, como riñones y vías excretoras, y el aparato reproductor.

Dolor neuropático

El dolor neuropático se define como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial, central o periférico(14).

Cuando se produce una enfermedad o lesión en el sistema somatosensorial se inician una serie de cambios en el sistema de conducción del dolor que actúan como amplificadores del mismo. Entre los mecanismos implicados en el dolor neuropático se conocen los siguientes(15):

- Actividad ectópica.
- Sensibilización periférica.
- Sensibilización central.

- Disminución de la modulación inhibitoria.
- Activación de la microglía.

Con frecuencia se describe como eléctrico o lancinante. Si se encuentra en la distribución de un nervio conocido, se denomina **neuralgia**. El dolor neuropático se caracteriza por sensaciones alteradas. Las **parestesias** son sensaciones evocadas, espontáneas o anormales. Las **disestesias** son sensaciones anormales desagradables. La **alodinia** es la percepción del dolor por un estímulo indoloro en condiciones normales (como el roce de una sábana). La **hiperestesia** es la sensibilidad aumentada a la estimulación y la **hipoestesia** es la sensibilidad disminuida a los estímulos.

Dolor nociplástico

Es una tercera categoría de dolor que surge del procesamiento anormal de las señales de dolor sin ninguna evidencia clara de daño tisular o patología discreta que involucre el sistema somatosensorial. Los mecanismos que subyacen a este tipo de dolor no se comprenden del todo, pero se cree que aumento del dolor y procesamiento sensorial a nivel del SNC y de la modulación del dolor desempeñan un papel destacado. Anteriormente se conocía como síndromes de dolor funcional, incluyendo estados de dolor como fibromialgia, síndrome del intestino irritable y, posiblemente, el dolor de espalda inespecífico(16).

Atendiendo a la duración:

Dolor agudo: relacionado con una lesión aguda, autolimitada. El **dolor agudo postoperatorio** (DAP) es el dolor experimentado después de una cirugía, generalmente dentro de las primeras 24-72 horas, que se produce por la activación de los nociceptores en respuesta al daño tisular causado por la incisión, manipulación quirúrgica, inflamación y, en algunos casos, uso de dispositivos médicos como drenajes y que se resuelve con el proceso de curación en el postoperatorio.

El **dolor crónico** es aquel que dura más de 3-6 meses. Puede desencadenarse por una lesión o enfermedad, pero puede perpetuarse por factores distintos de la causa del dolor. Su prevalencia es variable en función del tipo.

Atendiendo a su intensidad:

Según la escala visual analógica (EVA) u otras similares como la escala verbal numérica (EVN): Leve (1-3), Moderado (4-6), Severo o intenso (7-10).

1.4. Evaluación y valoración del dolor.

Para tratar el dolor es fundamental realizar una evaluación adecuada para ajustar el tratamiento.

Existen **distintas escalas** para valorarlo.

- Las más utilizadas son las **cuantitativas(17):**
  - **Escala visual analógica (EVA):** consiste en una línea recta de 10 cm, donde un extremo indica "ausencia de dolor" (0) y el otro "el peor dolor imaginable" (10). El paciente señala un punto en esa línea que representa la intensidad de su dolor en ese momento. El valor se mide en centímetros o se convierte a una escala numérica de 0 a 10.
  - **Escala verbal numérica (EVN):** similar a la EVA, usa números del 0 al 10.

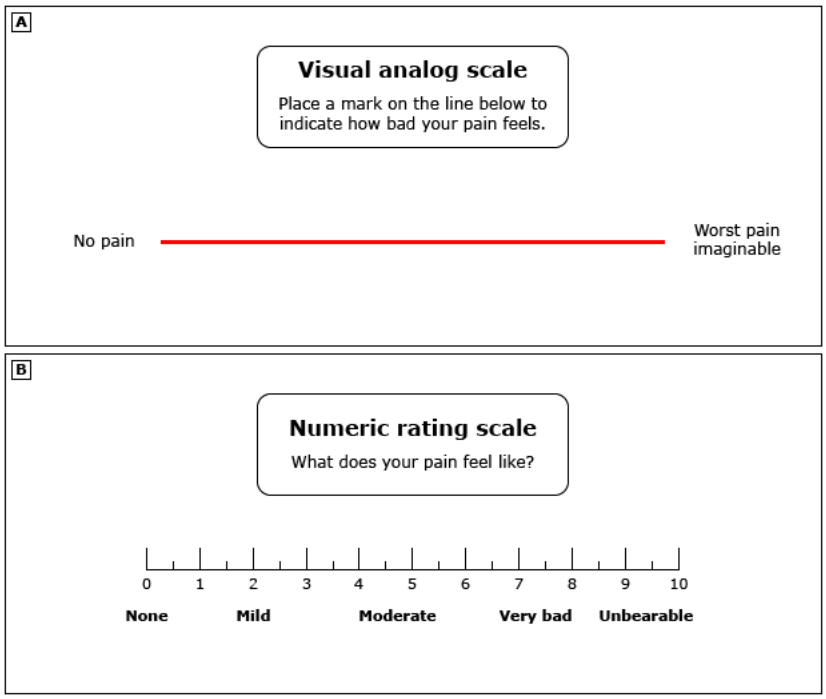


Figura 3. Escalas EVA y EVN.

Existen otras:

- Escalas **funcionales:** evalúan cómo el dolor afecta las actividades diarias del paciente.
- Escalas **multidimensionales**:
  - **Cuestionario del dolor de MC Gill (MPQ):** el más ampliamente utilizado. Presenta dos partes: la primera de ellas es fundamentalmente una historia clínica; la segunda parte recoge la intensidad del dolor en una escala numérica, su localización en un pictograma y sus características. Es un cuestionario útil y reproducible. Por otro lado, es complejo: requiere del paciente tiempo y concentración(18).
  - El **Cuestionario Breve del Dolor (Brief Pain Inventory o BPI)** es una herramienta utilizada para evaluar la intensidad del dolor y su impacto en la vida diaria del paciente. Es un cuestionario autoadministrado y de fácil comprensión que se utiliza en pacientes con dolor agudo o crónico(19).
  - Escalas de dolor neuropático: son escalas diagnósticas más que de medición(19):

- **Escala de dolor de LANSS**: valora la implicación de los mecanismos neuropáticos en el dolor.

- Cuestionario **DN4**: 10 preguntas enfocadas en la descripción y signos de dolor que se contestan con un sí o un no. Ayuda a determinar la predominancia del dolor neuropático en un paciente con dolor mixto.

- **PainDetect:** la más recomendada en dolor lumbar con componente neuropático.

También existen **métodos de evaluación conductuales**, que evalúan numerosas conductas que son claramente indicadoras de la experiencia dolorosa. Útiles en personas que no pueden verbalizar el dolor y aunque no lo cuantifican, son útiles para determinar la respuesta a la terapia y la necesidad de tratar problemas concomitantes como la ansiedad o la depresión, que pueden aparecer en el seguimiento.

1.5. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio (DAP)

En lo que respecta al tratamiento del DAP, los objetivos son varios: reducir su intensidad, mejorar la función y prevenir la cronificación.

Debe emplearse un enfoque multimodal, que es una estrategia terapéutica que combina diferentes fármacos y técnicas analgésicas con el fin de mejorar el control del dolor, reducir los efectos adversos y promover una recuperación más rápida. Este enfoque se basa en la premisa de que el dolor postoperatorio tiene múltiples componentes fisiopatológicos y, por tanto, requiere una intervención integral(20,21).

1. Fármacos.

- **Analgésicos no opioides**:
  - **Paracetamol**: Primera línea para el manejo del dolor leve o como complemento en dolor moderado a severo.
  - **AINES (antiinflamatorios no esteroideos)**: como, por ejemplo, ibuprofeno, ketorolaco; naproxeno; diclofenaco; celecoxib; rofecoxib;

efectivos en el manejo del dolor inflamatorio. Deben usarse con precaución en pacientes con riesgo gastrointestinal o renal.

- **Opioides**:
  - Como la morfina, fentanilo, sufentanilo, tramadol, codeína, oxicodona, dolantina: Indicados en dolor moderado a severo. Uso limitado a corto plazo para evitar dependencia y efectos adversos como náuseas, somnolencia o estreñimiento y depresión respiratoria.
- **Adyuvantes**:
  - Gabapentina o pregabalina: Útiles en casos de dolor neuropático asociado.
  - Corticoides.
  - Antagonistas NMDA: ketamina.
  - Agonistas alfa-2 adrenérgicos: clonidina y dexmedetomidina.
  - Relajantes musculares: Para disminuir espasmos musculares postoperatorios: ciclobenzaproda, metocarbamol, tizanidina, baclofeno, diazepam.
- **Anestésicos locales:**
  - **Ésteres** (menos usados hoy en día por riesgo de alergia y corta diración de acción): Procaína, tetracaína, cloroprocaína.
  - **Amidas** (los más utilizados en la práctica clínica actual): lidocaína, bupivacaína, ropivacína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína.

2. Técnicas de anestesia regional

- **Bloqueos nerviosos**: Inyección de anestésicos locales cerca de los nervios afectados.
- **Anestesia epidural o espinal**: Frecuentemente usada en cirugías abdominales o torácicas.
- **Infusión continua de anestésicos locales**: A través de catéteres colocados cerca de la zona quirúrgica.

3. Terapias no farmacológicas

- **Crioterapia (aplicación de frío)**: Reduce la inflamación y el dolor.
- **Fisioterapia temprana**: Previene rigidez y mejora la recuperación funcional.
- **Técnicas psicológicas**: Relajación, meditación o distracción pueden ayudar a disminuir la percepción del dolor.

En la figura 4 se observa el lugar de acción de los diferentes fármacos analgésicos(22).

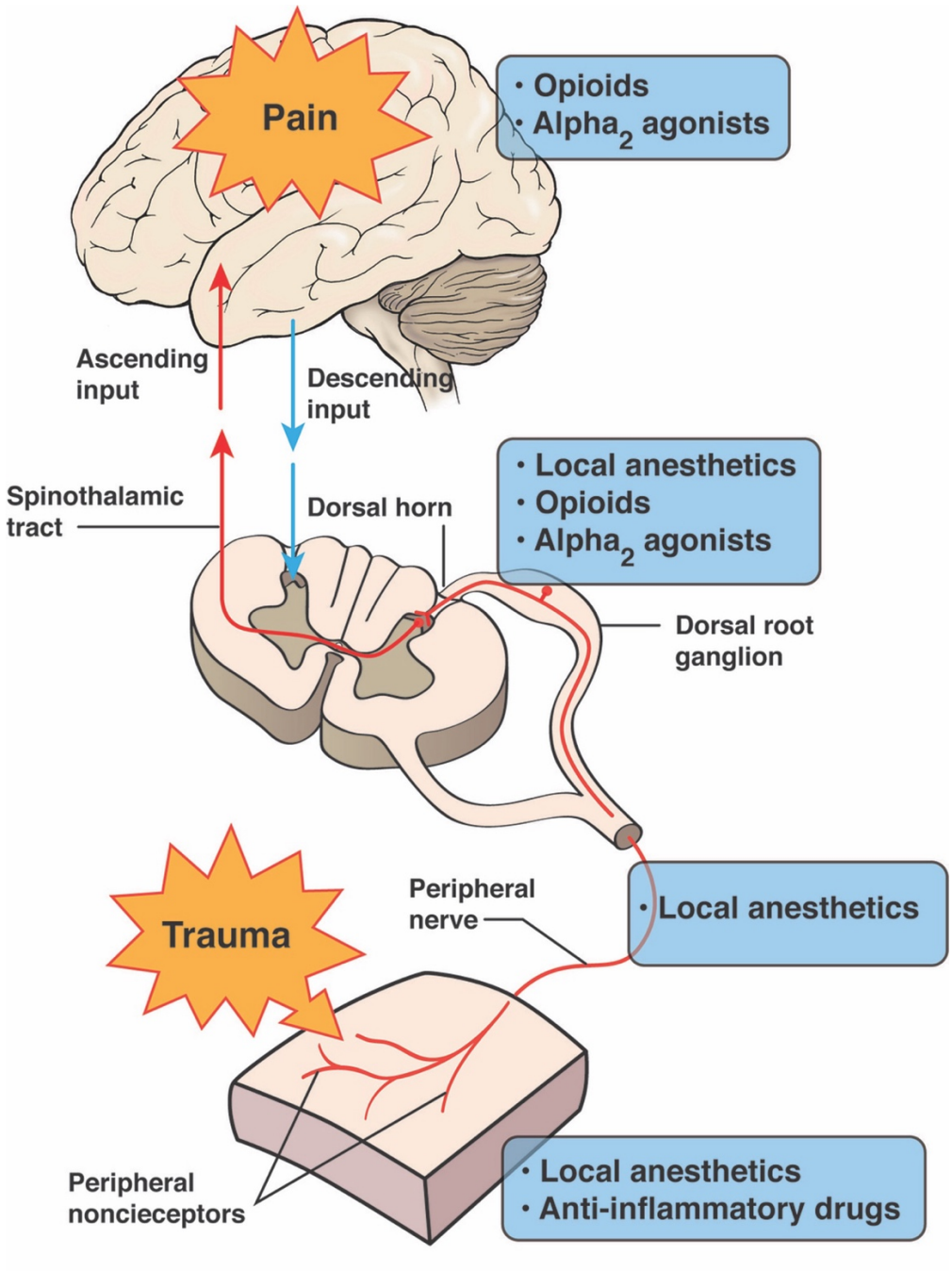


Figura 4. Lugar de acción de los analgésicos usados en tratamiento multimodal del dolor.

Modificada de Kehlet et al.

Pain, dolor; Trauma, trauma; Opioids, opioides; Alpha$_2$ agonists, agonistas α2; Local anesthetics, anestésicos locales; Anti-inflammatory drugs, drogas antiinflamatorias; Peripheral nociceptors, receptores periféricos; Ascending input, impulso ascendente; Descending input, impulso descendente; Spinothalamic tract, tracto espinotalámico; Peripheral nerve, nervio periférico; Dorsal horn, asta dorsal.

El control inadecuado de DAP tiene una serie de consecuencias, como pueden ser: el desarrollo de dolor crónico postoperatorio, que puede persistir más allá de 3 meses y afectar la calidad de vida del paciente; tendrá un impacto en la recuperación postoperatoria con retraso en la cicatrización, mayor inmovilidad, lo que aumenta el riesgo de complicaciones como trombosis venosa profunda o infecciones; y alteraciones psicológicas con ansiedad, depresión y trastornos del sueño.

La implementación de programas de recuperación intensificada en cirugía (Enhanced recovery After Surgery (ERAS)) ha consolidado la importancia del abordaje multimodal en el contexto de la recuperación quirúrgica acelerada, al integrarlo con otras estrategias como la movilización temprana, la nutrición precoz y la optimización del estado físico del paciente(23).

En definitiva, el manejo adecuado del dolor agudo postoperatorio requiere un enfoque integral y personalizado que combine tratamientos farmacológicos, técnicas anestésicas y medidas complementarias. Un control efectivo no solo mejora la comodidad del paciente, sino que también favorece una recuperación más rápida y reduce el riesgo de complicaciones a largo plazo(24).

1.6. Opioides y analgesia.

Los opioides han sido durante décadas el pilar fundamental del tratamiento del dolor agudo postoperatorio debido a su alta eficacia analgésica. Son los fármacos más potentes utilizados en el tratamiento del dolor. Actúan principalmente sobre los receptores μ-opioides (MOR) en el sistema nervioso central, inhibiendo la transmisión nociceptiva y modulando la percepción del dolor(25).

A pesar de su efectividad, el uso de opioides en el contexto postoperatorio presenta importantes limitaciones y riesgos, como la depresión respiratoria, náuseas y vómitos, íleo paralítico, prurito, sedación excesiva, retención urinaria y tolerancia. Además, el uso prolongado o inadecuado puede contribuir al desarrollo de dependencia y abuso, aspectos especialmente preocupantes en el contexto actual de la crisis de los opioides en los EEUU(26).

Estas complicaciones han impulsado un cambio hacia estrategias más racionales y conservadoras, enmarcadas en programas como el manejo multimodal del dolor o protocolos de ahorro de opioides, cuyo objetivo es minimizar el uso de los mismos sin comprometer la eficacia analgésica(27). Estas estrategias se basan en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción —como AINEs, paracetamol, bloqueadores NMDA (ketamina), lidocaína intravenosa, gabapentinoides, agonistas alfa-2 y la morfina intratecal— que permiten una reducción sinérgica del consumo de opioides(21).

En cuanto a su administración, los opioides pueden utilizarse por diferentes vías: oral, intravenosa (en bolos o perfusión continua), intramuscular, epidural o intratecal. La analgesia controlada por el paciente (PCA) ha demostrado mejorar la satisfacción del paciente y permitir una titulación más precisa de la dosis necesaria, reduciendo eventos adversos y evitando la sobreadministración(28).

Además, en determinados procedimientos, el uso de opioides de acción prolongada o de liberación lenta, como la morfina intratecal o epidural, ha permitido una analgesia efectiva por periodos prolongados, especialmente cuando se combina con anestésicos locales o adyuvantes(29).

En la actualidad, la preferencia por técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas ha cambiado los requerimientos anestésicos y analgésicos, lo que ha llevado a una disminución en la popularidad de la anestesia epidural (entre otras razones porque puede retrasar la movilización por el bloqueo motor y un mayor riesgo de hipotensión arterial) y a un interés creciente en la morfina intratecal y los bloqueos nerviosos tronculares y fasciales.

Opioides espinales.

Tras el descubrimiento de los receptores opioides medulares, se comenzaron a usar los opioides espinales con el propósito de producir una analgesia metamérica potente sin los efectos adversos de su utilización sistémica(30). Existe el concepto erróneo de que la administración epidural o intratecal de opioides producirá siempre una analgesia selectiva espinal junto con un menor riesgo de efectos secundarios, como la depresión respiratoria. Esta creencia no es cierta, ya que varios de ellos pueden alcanzar los centros cerebrales

por redistribución sanguínea o a través del líquido cefalorraquideo (LCR), produciendo tanto analgesia supraespinal como efectos adversos. Los estudios han demostrado que la liposolubilidad es inversamente proporcional a su selectividad medular, siendo esta mayor para el fármaco más hidrosoluble, la morfina. El **fentanilo** es el opioide más recomendable en cirugía ambulatoria y parece producir un mayor efecto espinal tras su administración epidural en forma de bolos, y supraespinal en el modo de infusión continua. La **metadona y la hidromorfona** epidural son alternativas válidas para este uso en el periodo postoperatorio. Todos los opioides administrados vía intratecal producirán, al menos en parte, analgesia por un mecanismo espinal. Las diferencias entre ellos se presentan en relación a la duración de acción, velocidad de aclaramiento y vías por las que el fármaco alcanza los receptores cerebrales. Por un lado, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración (1-4 h), que los hace útiles para el control del dolor postoperatorio inmediato. Por otro, los opioides hidrofílicos como la **morfina** producen una intensa analgesia de hasta 24 horas, con dosis de tan solo 100-200 µg(31).

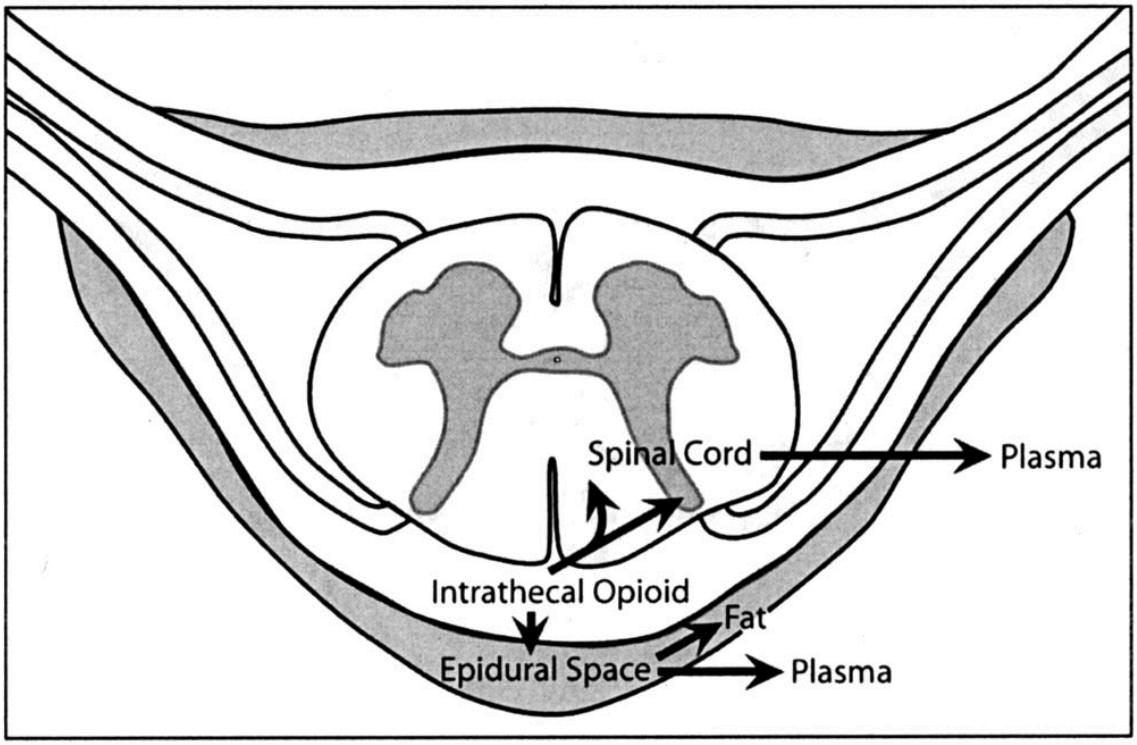


Figura 5. Distribución opioide.

Rathmel et al(32).

La distribución del opioide tras su administración espinal es compleja y sigue un patrón multicompartimental. Un fármaco depositado a nivel intratecal realiza, simultáneamente un desplazamiento cefálico en el LCR, una difusión medular uniéndose a receptores no específicos en la sustancia blanca, así como específicos en la sustancia gris y un aclaramiento hacia el espacio epidural, fijándose a la grasa de dicho espacio, redistribuyéndose hacia el plasma por recaptación vascular desde estos dos últimos compartimentos. Las características clínicas de cada opioide serán la consecuencia de la suma de todos estos movimientos, que marcarán la biodisponibilidad y su efecto medular.

Los opioides lipofílicos como **fentanilo y sufentanilo**, atraviesan rápidamente la barrera meníngea, sufren un importante secuestro en la grasa epidural y una gran recaptación vascular y se unen por igual a los receptores de la sustancia blanca y gris medular. Clínicamente esto redunda en un tiempo de latencia corto, una difusión rostral limitada y por lo tanto una banda analgésica espinal circunscrita al lugar de inyección, una duración de acción corta y la posibilidad de producir depresión respiratoria precoz debido a su difusión sanguínea. Los opioides hidrofílicos como la **morfina**, atraviesan más lentamente las meninges, se unen en menor medida a la grasa epidural y de manera más intensa a los receptores específicos de la sustancia gris, sufren una reabsorción plasmática lenta, manteniendo concentraciones mayores y por más tiempo en el LCR. Esto conlleva un inicio de acción lento, una extensión analgésica espinal muy amplia y de mayor duración junto con una posibilidad de depresión respiratoria tardía(fig. 5)(32).

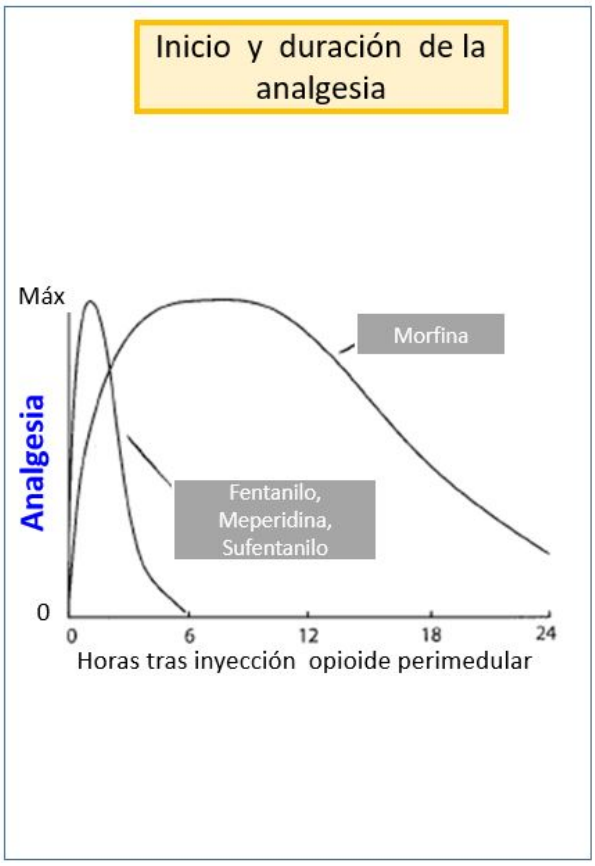


Figura 6. Inicio y duración de acción.

Modificada de Rathmell et al.(32). Media de inicio de acción y duración de la analgesia tras administración intratecal de opioides. Los opioides lipofílicos (fentanilo y sufentanilo) producen un rápido inicio de acción de la analgesia que dura de 2 a 4 horas; los opioides hidrofílicos (morfina) son más lentos, con una duración de acción de 18 a 24 horas.

La morfina intratecal sin anestésico local suele ser utilizada junto a la anestesia general para prevenir el dolor tras cirugía mayor. Y en lo que respecta al manejo del dolor en el contexto de los programas de recuperación intensificada (ERAS), así como la analgesia epidural se considera en la actualidad una técnica no recomendada por el posible retraso en la movilización del paciente, en cuanto a la morfina intratecal existen resultados controvertidos en la literatura. Algunos la consideran tan inapropiada como la analgesia epidural(33). Otros, la consideran un método analgésico efectivo y simple con una tasa reducida de complicaciones(34–36). Incluso se ha publicado que la analgesia espinal es la mejor opción terapéutica para la analgesia postoperatoria y la reducción del consumo de opioides en las primeras 24 horas tras cirugía colorrectal, comparada con el bloqueo del plano transverso del abdomen (TAP), catéteres incisionales, infiltración de heridas,

anestesia epidural o PCA IV(37). Este efecto ahorrador de opioides en el periodo postoperatorio convertiría a la morfina intratecal en una técnica analgésica que encajaría a la perfección en los protocolos ERAS, siendo ideal para esos pacientes con alto riesgo de depresión respiratoria por el uso de opioides IV(38–41).

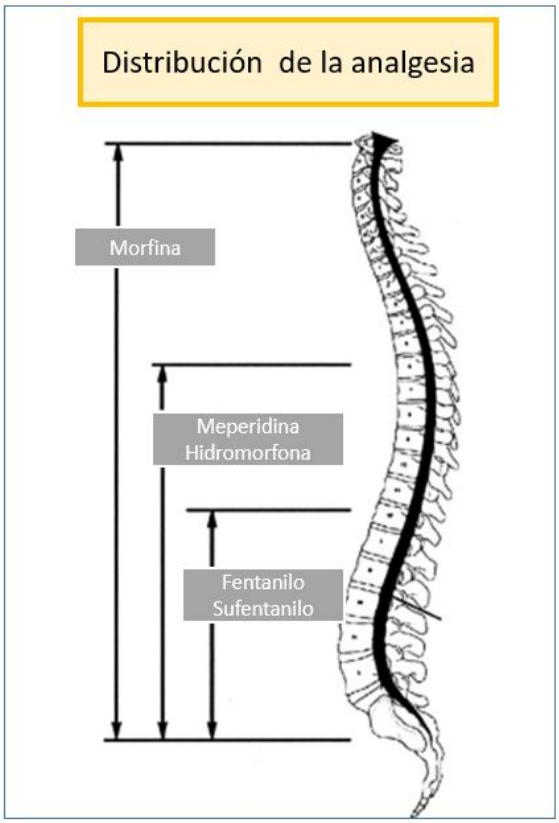


Figura 7. Extensión de la analgesia de los opioides.

Extensión de la analgesia de los opioides por vía espinal tras inyección en bolo en la cisterna lumbar (modificada de Rathmell JP, et al)(32).

Los opioides espinales pueden producir distintos efectos secundarios como hipotensión, prurito, náuseas y vómitos, retención urinaria y depresión respiratoria. Algunos factores como la edad avanzada, la obesidad o la patología respiratoria, así como el tratamiento concomitante con medicación opioide o sedante por otras vías aumentan el riesgo de sufrir depresión respiratoria(31).

La depresión respiratoria debido a la difusión rostral de los opioides hidrofílicos como la morfina puede ocurrir hasta 24 horas tras su administración.

Desde la primera descripción del uso de la morfina por vía neuroaxial en el año 1979, el uso generalizado fue inicialmente limitado por el temor a la aparición de estos efectos secundarios, sobre todo la depresión respiratoria. Posteriormente, diferentes estudios y el mejor conocimiento de la fisio-farmacología de los opioides administrados por vía espinal(42,43), unido al uso de dosis cada vez menores de morfina manteniendo la calidad analgésica tanto intra como postoperatoria (al inicio las dosis empleadas eran superiores a los 500 µg) y el uso racional y sistemático de profilaxis de los posibles efectos secundarios, han logrado que se generalice su uso y se incluya entre las opciones de analgesia multimodal de los protocolos de recuperación intensificada en distintos tipos de cirugías(44).

1.7. Control del dolor en cirugía torácica

La historia de la anestesia en cirugía torácica es una historia relativamente reciente, tanto como el inicio de la anestesia moderna el 16 de octubre de 1846, una fecha histórica en la medicina. Ese día, en el Massachusetts General Hospital de Boston (EE. UU.), el dentista William T. G. Morton realizó la primera demostración pública exitosa del uso del éter como anestésico durante una cirugía(44).

La cirugía torácica ha sido históricamente uno de los procedimientos quirúrgicos más dolorosos, debido a la afectación directa de estructuras altamente inervadas como la pleura, los músculos intercostales y la pared torácica. Desde sus inicios, el control del dolor en este campo ha representado un reto clínico significativo, evolucionando paralelamente a los avances en anestesiología y fisiopatología del dolor.

Durante la primera mitad del siglo XX, el manejo del dolor postoperatorio en cirugía torácica se basaba casi exclusivamente en el uso de opioides sistémicos, administrados por vía intramuscular o subcutánea. Esta estrategia, aunque eficaz en términos analgésicos, presentaba numerosas limitaciones, incluyendo control inadecuado del dolor, sedación excesiva y riesgo elevado de complicaciones respiratorias, como hipoventilación o atelectasias(45).

A partir de la década de 1970, con el desarrollo de técnicas regionales, comenzó a consolidarse el uso de la analgesia epidural torácica, que pronto se convirtió en la técnica de elección para el control del dolor postoperatorio en cirugía torácica abierta. Su capacidad para bloquear las aferencias nociceptivas torácicas, junto con un perfil de seguridad favorable cuando es manejada adecuadamente, supuso un avance crucial en la reducción de complicaciones respiratorias y la mejoría de la función pulmonar(46).

En paralelo, surgieron técnicas alternativas como el bloqueo paravertebral torácico (PVB), el cual demostró eficacia similar a la epidural, pero con menor riesgo de hipotensión o retención urinaria, convirtiéndose en una opción relevante especialmente en pacientes con contraindicaciones para la epidural(47).

Con la llegada de la cirugía torácica mínimamente invasiva, especialmente la videotoracoscopia (VATS) y la cirugía robótica (RATS) en las últimas décadas, se ha reducido la intensidad del dolor postoperatorio, aunque no se ha eliminado. Esta transición ha favorecido el auge de técnicas más seguras y sencillas como los bloqueos del plano fascial (ej. bloqueo serrato anterior, erector espinal, intercostales multisegmentarios), que se integran cada vez más en los protocolos modernos(48).

Por consiguiente, el enfoque contemporáneo se basa en un modelo de analgesia multimodal y personalizada, dentro de protocolos de recuperación intensificada (ERAS) que combinan fármacos no opioides, técnicas regionales y un uso racional de opioides. Este abordaje ha demostrado reducir la morbilidad, acortar la estancia hospitalaria y mejorar la satisfacción del paciente(44).

No obstante, aunque la cirugía mínimamente invasiva (VATS y RATS) se ha generalizado, con tiempos de recuperación más rápidos y menor dolor postoperatorio en comparación con la toracotomía, los regímenes analgésicos para la cirugía toracoscópica videoasistida varían significativamente.

Volviendo a la **fisiopatología del dolor en cirugía torácica**, debemos saber que el estímulo nociceptivo relacionado con la cirugía torácica es conducido hasta el sistema nervioso central a través del nervio frénico, el vago y los nervios intercostales. El dolor de hombro, típico de los procedimientos torácicos, tradicionalmente ha sido atribuido a la conducción nociceptiva del nervio frénico como resultado del traumatismo tisular que se produce a nivel del mediastino, diafragma y pericardio. De hecho, desaparece tras

bloquear el nervio frénico y cuando se realiza un bloqueo a nivel epidural o supraescapular(49).

Para comprender por qué la cirugía torácica se asocia con tanto dolor y asimismo por qué es necesaria una analgesia de tan alta calidad, es importante entender la fisiopatología del daño tisular. La disfunción del nervio intercostal es frecuente y juega un papel muy importante, sin olvidar que la necesidad en el perioperatorio de un esfuerzo respiratorio continuo y de una higiene pulmonar exhaustiva suponen una intensa fuente de dolor adicional. Esta disfunción del nervio intercostal se produce con la incisión (sobre todo en el abordaje posterolateral), con la colocación del trocar y con el cierre habitual de la incisión de toracotomía mediante suturas pericostales(49). De ahí que cobre gran importancia, además de la técnica analgésica, la técnica quirúrgica usada y que por tanto se opte por el abandono del uso del separador costal y la sutura del espacio intercostal(50).

El dolor agudo puede estar presente durante todo el ingreso, e incluso no disminuir sustancialmente hasta pasado el primer mes del postoperatorio. Se puede hacer crónico y permanecer durante meses o años. Afortunadamente, la prevalencia del dolor postoracotomía al año es modificable, con tasas que van desde el 50% o más hasta el 21% si se lleva a cabo un manejo perioperatorio agresivo(51). Sin embargo, la incidencia en cirugía VATS publicada en algunas series sigue siendo muy alta, con porcentajes de entre un 38 y un 47 %(52–54) comparables a las de los procedimientos abiertos, probablemente por lesión muscular y del nervio intercostal secundaria a la inserción del trocar(55). Existen grupos que reportan incidencias algo menores en este tipo de cirugías, en torno al 11%(56). Por otro lado, la tasa de dolor residual al año de la esternotomía media está en torno al 25%, lo cual pone de manifiesto la importancia de reducir el daño del nervio intercostal y mejorar la estabilidad del cierre para disminuir el dolor crónico. No hay que olvidar que el dolor persistente, incluso aunque sea leve, se asocia con una reducción en la actividad física, social y a veces con una sensación subjetiva de pérdida de salud.

Parece que hay algunos factores clínicos que predisponen a determinados pacientes al desarrollo del dolor crónico postquirúrgico, como son la depresión, ansiedad, cirugía previa, lesiones de la pared torácica, coexistencia de otro dolor, paciente joven, sexo femenino y niveles altos de dolor y de consumo de analgésicos en el periodo perioperatorio(55).

Por último, los volúmenes pulmonares tras la cirugía torácica pueden disminuir hasta un 50%; sin embargo, con una terapia analgésica agresiva se observan mejoras en la función pulmonar que no se obtienen con las terapias estándar. Además, con ciertos regímenes epidurales torácicos son menos frecuentes las taquiarritmias supraventriculares comúnmente observadas tras cirugía torácica, aunque probablemente se debe a la modificación del tono simpático más que a la analgesia proporcionada(57).

La tendencia en la actualidad es a hacer recomendaciones prácticas para el tratamiento del dolor postoperatorio específicas para tipos de intervenciones quirúrgicas concretas con el objetivo de promover el uso de una analgesia eficaz, específica para cada procedimiento, que permita una recuperación óptima del paciente tras la cirugía. Esta es la denominada **iniciativa PROSPECT** (procedure specific postoperative pain management)(58), que la conforma un grupo de trabajo de expertos formado por anestesiólogos y cirujanos y que realiza una cuidadosa evaluación de la evidencia específica del procedimiento basada en una revisión sistemática de la literatura, de los riesgos y beneficios de cada intervención en el contexto quirúrgico específico y del uso de la intervención en el contexto de estrategias analgésicas multimodales no opiáceas y vías modernas de atención postoperatoria. Las últimas guías PROSPECT publicadas para cirugía VATS son de 2022(59). El objetivo de esta revisión sistemática llevada a cabo para elaborar estas guías fue evaluar la literatura disponible y desarrollar recomendaciones para el manejo óptimo del dolor después de esta cirugía. Se realizó una revisión sistemática utilizando la metodología de manejo del dolor postoperatorio específico por procedimiento (PROSPECT), se identificaron ensayos controlados aleatorizados publicados en inglés entre enero de 2010 y enero de 2021 que evaluaran el efecto de intervenciones analgésicas, anestésicas o quirúrgicas, se recuperaron 1070 estudios, de los cuales 69 ensayos controlados aleatorizados y dos revisiones cumplieron los criterios de inclusión.

En definitiva, el control del dolor en cirugía torácica ha evolucionado de métodos rudimentarios basados en opioides sistémicos a estrategias complejas y personalizadas que combinan técnicas locorregionales, analgésicos sistémicos y enfoques quirúrgicos menos invasivos. Esta evolución refleja un esfuerzo continuo por mejorar la calidad de vida de los pacientes y optimizar los resultados postoperatorios.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La cirugía toracoscópica asistida por vídeo (VATS) es un procedimiento mínimamente invasivo que se integra en los programas de recuperación mejorada tras cirugía (ERAS). Aunque este abordaje reduce la agresión quirúrgica, el dolor postoperatorio continúa siendo significativo y no existe consenso sobre la técnica regional más adecuada para su control.

En nuestro centro, con la introducción de la VATS se sustituyeron la analgesia epidural torácica (TEA) y el bloqueo paravertebral (PVB) por la administración de morfina intratecal (MIT), obteniéndose resultados clínicos satisfactorios. Sin embargo, la evidencia disponible sobre el uso de MIT en cirugía torácica es limitada, a diferencia de otras técnicas como el bloqueo intercostal, el bloqueo del erector espinal (ESPB) o bloqueo del serrato anterior (SAM)(60–64).

Por ello, se planteó realizar un ensayo clínico que evaluara la eficacia analgésica de la MIT frente al bloqueo intercostal, técnica recomendada por las guías ERAS y la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos (ESTS)(65).

Además, la implantación progresiva de los protocolos ERAS y el alta precoz en nuestro hospital no solo en cirugía torácica sino también en otras especialidades quirúrgicas, exigían valorar la seguridad de la MIT, especialmente en relación con la vigilancia postoperatoria y la posible depresión respiratoria. De este modo, se realizó otro estudio más enfocado en confirmar la seguridad y eficacia de la morfina intratecal como alternativa válida dentro del manejo multimodal del dolor en cirugía torácica videoasistida.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro trabajo eran los siguientes:

OBJETIVOS PRINCIPALES:

1º Evaluar la eficacia de la morfina intratecal como técnica analgésica para el control del dolor en la cirugía de resección pulmonar mayor por videotoracoscopia y determinar su perfil de seguridad, con especial atención a la incidencia de efectos adversos como la depresión respiratoria.

2º Ratificar los resultados de seguridad obtenidos en el estudio inicial, cuestionando los estándares de vigilancia postoperatoria establecidos por las principales sociedades de Anestesiología, con el propósito de revisar la necesidad de monitorización continua durante 24 horas de estos pacientes y actualizar los protocolos locales de recuperación intensificada.

OBJETIVO SECUNDARIO:

3º Evaluar la incidencia de dolor crónico en pacientes sometidos a cirugía VATS.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de eficacia y seguridad de la morfina intratecal comparada con el bloqueo intercostal con levobupivacaína

El primer estudio se llevó a cabo de acuerdo con la guía de informes de Normas Consolidadas para la Presentación de Ensayos clínicos (Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)) y fue aprobado por el comité de ética en investigación médica del País Vasco (código interno 2017021 y nº de EudraCT 2017-001122-17) el 6 de noviembre de 2017 y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el 13 de noviembre de 2017. El ensayo clínico fue pre-registrado en el Registro ISRCTN (ISRCTN12771155, ***https://doi.org/10.1186/ISRCTN12771155***; Los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

Diseño del ensayo

El protocolo del estudio y el plan de análisis estadístico están disponibles en el Anexo 1 y registrados en el Registro ISRCTN (NCT12771155) (Anexo 2). Llevamos a cabo un ensayo clínico, aleatorizado, unicéntrico y con observador ciego, comparando la morfina intratecal con el bloqueo intercostal en cirugía torácica asistida por video (VATS).

Participantes y criterios de selección

Los **criterios de inclusión** eran pacientes de 18 años o más, programados para someterse a una resección pulmonar mayor (bilobectomía, lobectomía o segmentectomía) mediante cirugía VATS, independientemente de la indicación quirúrgica y que consintieran participar en el estudio.

Los **criterios de exclusión** incluyeron la negativa del paciente a participar, antecedentes de abuso de drogas, dolor crónico tratado con opioides o cualquier contraindicación para el bloqueo espinal o del nervio intercostal (trastornos de coagulación, infecciones sistémicas o locales recientes, alergia a anestésicos locales o morfina, procesos expansivos del sistema nervioso central, hidrocefalia o afecciones lumbares que contraindiquen la punción lumbar), así como la conversión inesperada de cirugía torácica mínimamente invasiva a toracotomía abierta.

Aleatorización, estratificación y enmascaramiento

Después de que los pacientes otorgaron su consentimiento informado, los investigadores registraron los datos de los pacientes en una base de datos computarizada y se utilizó una secuencia de asignación aleatoria generada por computadora, creada por el estadístico del estudio. Los números de asignación se colocaron en sobres opacos que fueron abiertos secuencialmente por el anestesiólogo encargado del paciente. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a una de las dos estrategias analgésicas: morfina intratecal (MIT) o bloqueo intercostal con levobupivacaína (ICL).

Todos los investigadores involucrados en la evaluación y tratamiento postoperatorio de los pacientes fueron diferentes de los presentes en el quirófano y desconocían la técnica analgésica utilizada durante la cirugía. Además, se colocó un apósito en la espalda de todos los pacientes para garantizar que aquellos que habían recibido bloqueo espinal con morfina pudieran ser identificados por la presencia de dicho apósito.

Descripción del protocolo

En el **intraoperatorio**, todos los pacientes recibieron premedicación, monitorización y administración de anestesia general estandarizados. La inducción de la anestesia general incluyó fentanilo intravenoso a una dosis de 2 µg/kg, seguido de propofol a 2–3 mg/kg y rocuronio a 0.6 mg/kg. La intubación traqueal se realizó utilizando un tubo endotraqueal de doble luz para el lado izquierdo cuando fue posible; alternativamente, se utilizó un tubo endotraqueal simple con un bloqueador incorporado (Univent™). Los ajustes de ventilación se configuraron para un volumen corriente de 6–8 mL/kg de peso corporal ideal durante el período de ventilación de dos pulmones. El mantenimiento de la anestesia incluyó sevofluorano (para mantener un índice biespectral entre 40 y 60), fentanilo intravenoso según los cambios en los signos vitales (administrando 1 µg/kg si la presión arterial sistólica >140 mmHg y/o la frecuencia cardíaca >100 latidos/min) y una infusión intravenosa continua de rocuronio (0.4 mg/kg/h). Durante la cirugía, se complementó la analgesia del paciente con paracetamol intravenoso (1 g) y dexketoprofeno (50 mg). Además, se administraron 4 mg de ondansetrón intravenoso como antiemético. Se utilizó cateterización urinaria para el control de la diuresis tras la inducción anestésica, y el catéter fue retirado dentro de las 24 horas postoperatorias, antes del alta de la unidad de cuidados postanestésicos (PACU).

En el **grupo ICL**, el cirujano realizó un bloqueo nervioso intercostal (ICNB) al final de la cirugía, justo antes del cierre de la piel, utilizando levobupivacaína al 0.5% a una dosis de 2 mg/kg (hasta un máximo de 150 mg). El bloqueo se administró a nivel de la incisión principal del tórax, dos niveles por encima y dos niveles por debajo de esta, y en el nivel del tórax donde se insertó el drenaje al final de la intervención.

Los pacientes del **grupo MIT** recibieron una inyección intratecal de clorhidrato de morfina antes de la inducción anestésica, utilizando una aguja de punta de lápiz calibre 25 G en el nivel L2–L3 o L3–L4. La dosis fue ajustada según la altura: 150 µg para altura <1.60 m; 200 µg para altura de 1.60–1.80 m; y 250 µg para altura >1.80 m.

Todas las cirugías en ambos grupos se realizaron con los pacientes en posición de decúbito lateral utilizando un trocar de 10 mm y una incisión accesoria. El trocar se posicionó en el espacio intercostal 7.º–8.º, y la incisión accesoria (4 cm) se realizó en el espacio intercostal 4.º–5.º en la línea axilar anterior. No se utilizó separador de costillas. El cierre se realizó en el plano muscular y subcutáneo sin cerrar el espacio intercostal. Se colocó un drenaje torácico de silicona de 24F (Redax®, Poggio Rusco, Italia) en el orificio del trocar, y la extracción del drenaje se realizó cuando no se observó fuga en las cámaras de sellado de agua o en los sistemas digitales.

Tras la cirugía, los pacientes eran transferidos a la unidad de cuidados postanestésicos (PACU) para ser monitorizados. Se registraban varias variables al llegar a la PACU (0 h) y a las 6, 12, 24 y 48 horas después de la cirugía. Estas incluyeron dolor en reposo y al toser evaluado mediante una escala verbal numérica (EVN), incidencia de náuseas, vómitos, prurito y depresión respiratoria, nivel de sedación según la Escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS) y cualquier complicación cardíaca o respiratoria. Según el protocolo, los pacientes recibieron paracetamol intravenoso (1 g/8 h), dexketoprofeno (50 mg/12 h) y metamizol (2 g/8 h) durante 48 horas. Se administraron bolos de 0.05 mg/kg de morfina intravenosa a demanda si la puntuación EVN era superior a 3. También se prescribieron fármacos para protección gástrica (omeprazol intravenoso 40 mg/24 h) y fármacos antieméticos (ondansetrón intravenoso 4 mg/8 h y droperidol intravenoso 0.0625 mg como terapia antiemética de rescate).

El protocolo del ensayo clínico al completo puede verse en el anexo 1.

Descripción de variables

Las **variables primarias** incluyeron el dolor postoperatorio, evaluado por los pacientes mediante la escala numérica (EVN) en una escala de 0 a 10, a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas después de la cirugía, tanto en reposo como al toser, y la cantidad total de morfina intravenosa (IV) de rescate utilizada durante las primeras 24 horas postoperatorias.

Los **variables secundarias** incluyeron lo siguiente: incidencia de náuseas y/o vómitos postoperatorios (NVPO); depresión respiratoria, identificada mediante pulsioximetría (saturación periférica de oxígeno/SpO2 < 90%) y monitorización continua de la frecuencia respiratoria (<10 respiraciones/min); nivel de sedación, evaluada mediante la Escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS); aparición de prurito; complicaciones respiratorias (atelectasia que requiera broncoscopia con fibra óptica, neumonía, insuficiencia respiratoria que necesite intubación endotraqueal); complicaciones cardíacas (fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva); retención urinaria que requiera resondaje o dificultad para retirar el catéter urinario después de 24 horas postoperatorias; mortalidad a los 90 días; y duración de la estancia hospitalaria.

Además, se contactó a los pacientes por teléfono para preguntar sobre la presencia de dolor o molestias persistentes en sitios específicos (puertos de VATS, tórax anterior o posterior, axila o miembro superior ipsilateral) a los 6 meses de la cirugía. En los casos en que los pacientes informaron de dolor crónico postquirúrgico, se evaluó la naturaleza e intensidad del dolor utilizando el cuestionario Brief Pain Inventory (BPI) en ese momento y nuevamente 12 meses después de la cirugía.

Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico

Para determinar un tamaño de muestra adecuado, se realizó un cálculo a priori utilizando puntuaciones promedio de dolor en la escala EVN de 2.5 y 3.5 en los grupos MIT e ICL, respectivamente. Se consideró que un tamaño de muestra de 174 pacientes era suficientemente grande con una potencia estadística del 80%, considerando una prueba t bilateral y un alfa de 0.05 (Potencia = 0.8, $\alpha = 0.05$). Aumentamos la muestra a 244 pacientes para tener en cuenta la posible pérdida de casos debido a retiradas, conversiones a toracotomía o resecciones menores, imposibilidad de aplicar las técnicas regionales planificadas, necesidad de una segunda intervención u otras razones.

Se utilizaron el análisis gráfico, la evaluación de la curtosis y la asimetría, y la prueba de Kolmogorov–Smirnov para evaluar la distribución de los datos.

Para el análisis descriptivo, se calcularon medias y desviaciones estándar si los datos seguían una distribución normal; en caso contrario, se emplearon medianas y rangos intercuartílicos (IQR). Se aplicaron pruebas de chi-cuadrado para porcentajes, y pruebas t de Student y U de Mann–Whitney para variables continuas con y sin distribución normal, respectivamente.

Para el análisis del dolor en reposo y al toser, se utilizó un ANOVA de medidas repetidas de dos vías para comparar las diferencias promedio entre grupos (tipo de tratamiento) y la interacción entre grupo y tiempo (dolor en cinco puntos temporales). Este análisis evaluó si existían diferencias entre los grupos en la evolución del dolor a lo largo de las 48 horas de seguimiento. Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones post hoc. Para analizar las diferencias entre grupos en el dolor a los 6 y 12 meses, se utilizó la prueba U de Mann–Whitney.

Se realizó un análisis de sensibilidad para explorar el impacto de los datos faltantes en los resultados. Los resultados se compararon bajo la suposición del mejor escenario posible (ausencia de dolor en los datos faltantes) y del peor escenario posible (dolor máximo en los datos faltantes).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) versión 29.0.

Estudio de seguridad de la morfina intratecal

Fuente de datos y población del estudio

En este estudio retrospectivo los datos de las variables de estudio se recogieron a partir de la historia clínica y el registro anestésico de cada paciente incluido en el estudio. Este estudio siguió las directrices de las guías de reporte de estudios observacionales (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology (**STROBE)(66).**

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal y torácica a los que se les había administrado morfina intratecal en quirófano entre enero de 2018 y diciembre de 2021.

Descripción de Variables

Las variables **primarias** fueron las siguientes: depresión respiratoria precoz (durante las 2 primeras horas) y tardía (entre las 6 y 24 horas, o incluso 36 horas), definida como bradipnea, con una frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto, saturación periférica de oxígeno inferior al 90% y/o signos de somnolencia o sedación profunda; incidencia de atelectasias (definidas en este estudio como aquellas diagnosticadas por el médico responsable del paciente en la unidad de vigilancia postanestésica, tras la interpretación de la radiografía de tórax) y de necesidad de soporte respiratorio. Asimismo, se analizó la posible asociación de dichas complicaciones con comorbilidades respiratorias, obesidad o hábito tabáquico, factores potencialmente predisponentes para su desarrollo.

Las **secundarias** fueron el consumo de morfina intravenosa (IV) de rescate en las primeras 24 horas postoperatorias, la incidencia de NVPO y de complicaciones postoperatorias tardías (en los 90 días siguientes a la intervención), como neumonía, tasas de reingreso y tasas de reintervención. También se registraron la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad.

Características de los pacientes

Se recopilaron los siguientes datos demográficos de los pacientes: edad (años), sexo, peso (kilogramos), talla (metros) e índice de masa corporal (IMC, kg/m²). Asimismo, se analizaron las comorbilidades respiratorias y el hábito tabáquico. En relación con la técnica anestésica empleada, se registraron las dosis de morfina intratecal administradas y la presencia de posibles complicaciones asociadas. También se codificó el procedimiento quirúrgico al que fue sometido cada paciente. Finalmente, se recogieron los datos relativos a las complicaciones postoperatorias —como depresión respiratoria, necesidad de asistencia respiratoria, presencia de atelectasia y náuseas o vómitos—, así como la cantidad total de morfina intravenosa (IV) de rescate administrada durante las primeras 24 horas postoperatorias.

Descripción del protocolo

La técnica se realizó en todos los casos con el paciente monitorizado y bajo sedación consciente, utilizando una aguja de calibre 25 G en el espacio interlaminar entre las vértebras lumbares segunda y tercera o tercera y cuarta (L2-L3 o L3-L4). La dosis de morfina intratecal administrada se determinó según el criterio clínico del profesional responsable, sin aplicar criterios específicos de peso y estatura del paciente. Posteriormente, los pacientes fueron sometidos a anestesia general balanceada para la realización de la cirugía.

Los procedimientos quirúrgicos incluidos en la revisión fueron los siguientes:

- Cirugía general: cirugía colorrectal, esofagogástrica, hepática y pancreática.
- Cirugía urológica: cistectomía y nefrectomía.
- Cirugía torácica: resecciones pulmonares incluyendo lobectomías, segmentectomías y resecciones atípicas.

Análisis estadístico

Los datos se describieron utilizando los estadísticos más apropiados para la naturaleza y escala de cada variable: frecuencias absolutas y relativas en porcentajes, y media y desviación estándar (DE) para las variables continuas, o mediana y rango intercuartílico si la distribución de los datos lo recomendaba. Para medir la asociación entre variables categóricas, se utilizó la prueba paramétrica de Chi-cuadrado o su equivalente no paramétrico, la prueba exacta de Fisher, cuando la prueba paramétrica no era aplicable.

Para las variables cuantitativas, se verificó la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se utilizó la prueba ANOVA para comparar medias de muestras independientes o su equivalente no paramétrico (Kruskall-Wallis) cuando procedía. Se estableció un nivel de significación de 0,05. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.) versión 29.0.

RESULTADOS

RESULTADOS

Resultados del estudio de eficacia y seguridad de la morfina intratecal comparada con levobupivacaína intercostal

Entre diciembre de 2017 y junio de 2020 un total de 244 pacientes fueron evaluados para determinar su elegibilidad, de los cuales 181 se incluyeron por cumplir con todos los criterios de inclusión del ensayo. Sesenta y tres pacientes no recibieron la intervención asignada por diversas razones, entre ellas: conversión a toracotomía durante la cirugía (n = 33), realización de una resección menor (n = 25), necesidad de reintervención (n = 2), imposibilidad de realizar la punción lumbar (grupo ITM, n = 1), imposibilidad de efectuar el bloqueo intercostal por invasión tumoral de la pared costal (grupo ICL, n = 1) o imposibilidad de conseguir el colapso pulmonar (n = 1). No se registraron pérdidas de seguimiento en ninguno de los dos grupos del estudio.

El diagrama de flujo que representa la inclusión y exclusión de los pacientes se muestra en la figura 8.

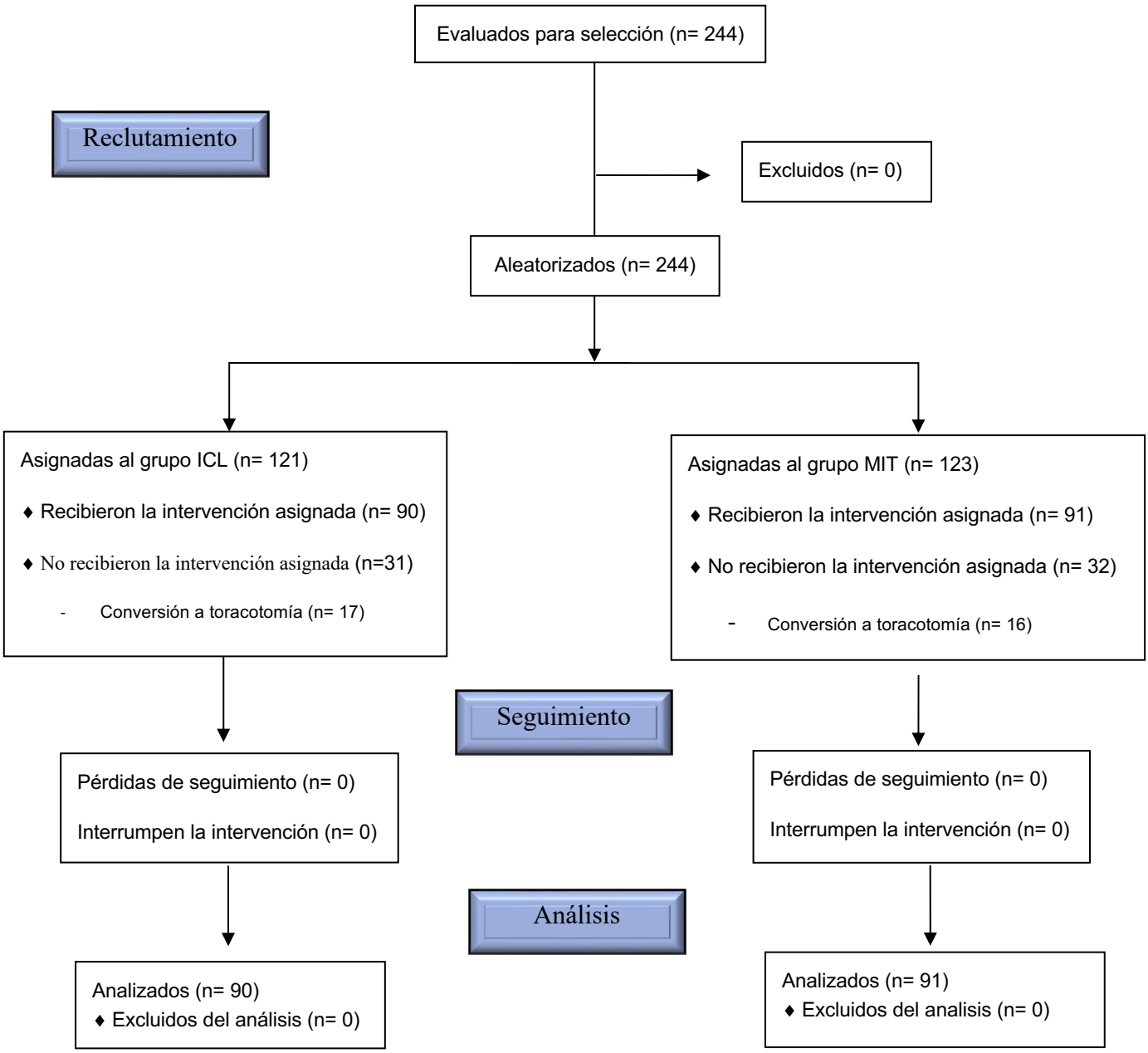


Figura 8. Diagrama de flujo de los Estándares Consolidados de Presentación de Ensayos (CONSORT).

ICL, levobupivacaína intercostal; MIT, morfina intratecal.

Características basales de los pacientes.

El perfil clínico y la información quirúrgica de los 181 pacientes incluidos se presentan en la Tabla 1. El 90% de las intervenciones eran por cáncer. La edad promedio de los pacientes fue de 64 años; más del 66% eran hombres, y más del 98% fueron clasificados como ASA II-III. El uso promedio de fentanilo intraoperatorio fue similar para ambos grupos, y no se detectaron diferencias clínicamente relevantes entre ellos. El tiempo quirúrgico promedio fue de 3.2 horas, siendo la lobectomía del lóbulo superior derecho (LSD) el tipo de resección más común, y la lobectomía del lóbulo medio (LM) la menos común.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Características	Grupo ICL		Grupo MIT	
	N = 90	%	N = 91	%
Características de los pacientes				
Edad en la cirugía (años)	64 ± 9		64 ± 9	
Sexo				
Masculino	60	66.7	60	65.9
Femenino	30	33.3	31	34.1
IMC (kg/m^2)	25.8 ± 3.9		26.5 ± 4.1	
ASA (estado físico)				
I	0	0.0	0	0.0
II	14	15.6	7	7.7
III	75	83.3	83	91.2
IV	1	1.1	1	1.0
Información quirúrgica				
Tiempo quirúrgico (min)	192 ± 51		194 ± 57	
Fentanilo IO (µg)	497 ± 133		487 ± 131	
Tiempo Tubo de drenaje torácico (días)	3.01 ± 3.2		2.71 ± 2.4	
Estancia hospitalaria (días)	4.1 ± 3.3		3.9 ± 3.2	
Tipo de cirugía				
LSD	28	31.1	38	41.8
LM	3	3.3	7	7.7
LID	15	16.7	14	15.4
LSI	16	17.8	9	9.9
LII	12	13.3	8	8.8
TriSegmentectomía LSI	10	11.1	5	5.5
Segmentectomía S6 LII	4	4.4	2	2.2
Segmentectomía S6 LID	0	0.0	2	2.2
Segmentectomía S1 LSD	2	2.2	2	2.2
Lingulectomía	0	0.0	3	3.3
Segmentectomía S2 LSI	0	0.0	1	1.1

Los valores centrales indican media ± desviación estándar y porcentajes. ASA, Asociación americana de Anestesiología. IMC, índice de masa corporal; ICL, Levobupivacaina intercostal; IO, intraoperatorio; MIT, morfina intratecal; LII, Lobectomía inferior izquierda; LSI, Lobectomía superior izquierda; LM, Lobectomía media; LID, Lobectomía inferior derecha; LSD, Lobectomía superior derecha.

Variable principal

En relación con la **variable principal,** el dolor agudo postoperatorio, los valores promedio de dolor durante las primeras 48 horas postoperatorias se presentan en la Tabla 2.

Al ingreso en la Unidad de Cuidados Postanestésicos (0 h), el dolor fue mayor en el grupo MIT que en el grupo ICL, tanto en reposo [3.6 (2.9) vs. 2.4 (2.9), $p = 0.03$] como al toser [4.9 (2.9) vs. 3.4 (3.0), $p = 0.01$]. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas

en el dolor en reposo en los demás momentos evaluados. Al toser, los pacientes del grupo MIT presentaron niveles de dolor postoperatorio significativamente menores a las 12 horas [3.5 (2.4) vs. 4.7 (2.3), $p = 0.01$] y a las 24 horas [4.5 (2.2) vs. 5.5 (2.0), $p = 0.01$] en comparación con los pacientes del grupo ICL.

Tabla 2. Dolor agudo postoperatorio

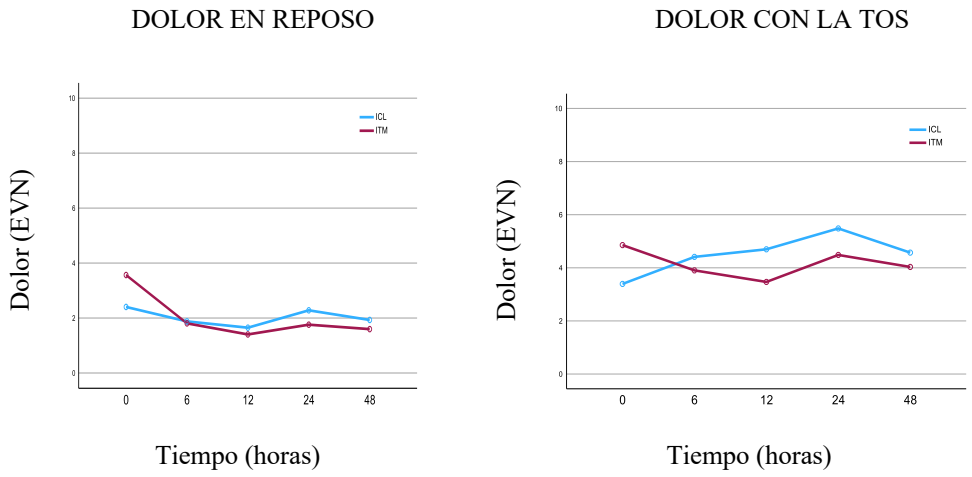
Evaluación postoperatoria	ICL (N=90)	MIT (N=91)	Valor p*
Dolor (EVN)	Media (DE)	Media (DE)	
En reposo			
0h	2.4 (2.9)	3.6 (2.9)	0.03
6h	1.9 (2.1)	1.8 (1.9)	0.85
12h	1.7 (2.0)	1.4 (1.9)	0.48
24h	2.3 (1.8)	1.8 (1.8)	0.12
48h	1.9 (1.6)	1.6 (1.9)	0.31
Al toser			
0h	3.4 (3.0)	4.9 (2.9)	0.01
6h	4.4 (2.6)	3.9 (2.4)	0.27
12h	4.7 (2.3)	3.5 (2.4)	0.01
24h	5.5 (2.0)	4.5 (2.2)	0.01
48h	4.6 (2.3)	4.0 (2.3)	0.21
Morfina IV postoperatoria (mg)			
	5.5 (5.9)	6.9 (7.0)	0.10

ICL, Levobupivacaina intercostal; MIT, morfina intratecal; EVN, escala verbal numérica; IV, intravenosa; DE, desviación estándar.

*Los valores p relacionados con el dolor están corregidos mediante Bonferroni.

Las medidas repetidas de ANOVA para el dolor postoperatorio en reposo y al toser se muestran en las Figuras 9A y 9B, respectivamente.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la intensidad del dolor en reposo; p(grupo) = 0.9. Tampoco se alcanzaron niveles estadísticamente significativos en las diferencias en la evolución *del* dolor en reposo durante las primeras 48 h; p(interacción grupo * tiempo) = 0.07 (Figura 9A). En cuanto al dolor relacionado con la tos, el efecto del grupo no fue estadísticamente significativo; p(grupo) = 0.27. Sin embargo, se observan diferencias en las trayectorias del dolor con la tos a lo largo del tiempo; p(interacción grupo * tiempo) < 0.001 (Figura 9B).



9A. Dolor en reposo.

*Valor p (efecto de grupo) = 0.9.

*valor p (interacción grupo*tiempo) = 0.07.

9B. Dolor con la tos

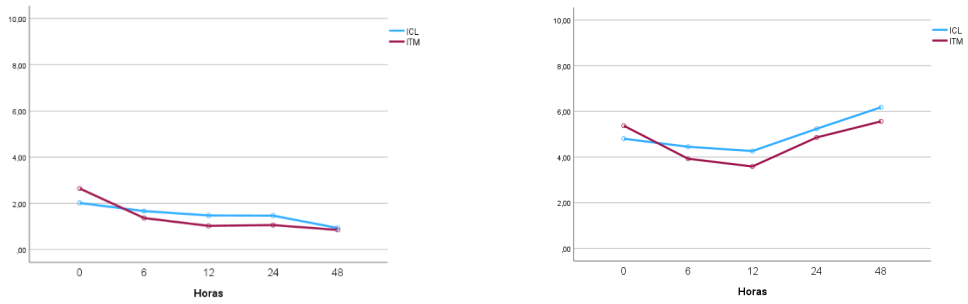
*valor p (efecto de grupo) = 0.3

*valor p (interacción grupo*tiempo) < 0.001

Figura 9. Evolución de los promedios del dolor en ambos grupos a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas, en reposo (A) y al toser (B).

ITM, morfina intratecal; ICL, levobupivacaína intercostal.

En el análisis de sensibilidad, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la interacción entre el tiempo y el tratamiento tanto en la evolución del dolor en reposo (Figura 10) como en el dolor relacionado con la tos (Figura 11). Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en ninguno de los escenarios.



10A. Mejor escenario en reposo.

*Valor p (efecto de grupo) = 0.9

*Valor p (interacción grupo*tiempo) = 0.009

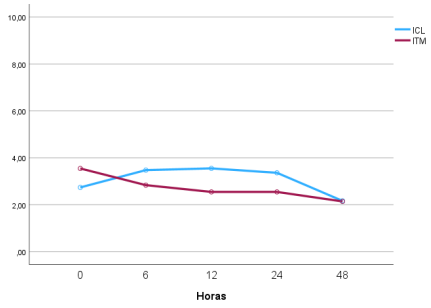
10B. Peor escenario en reposo.

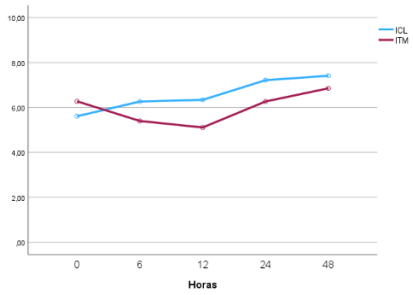
*Valor p (efecto de grupo) = 0.5

* Valor p (interacción grupo*tiempo) = 0.009

Figura 10. Mejor (A) y peor (B) escenarios del análisis de sensibilidad para el dolor en reposo.

ITM, morfina intratecal; ICL, levobupivacaína intercostal. El asterisco indica multiplicación.





11A. Mejor escenario con la tos.

*Valor p (efecto de grupo) = 0.26.

*Valor p (interacción grupo*tiempo) < 0.001

11B. Peor escenario con la tos.

*Valor p (efecto de grupo) = 0.1.

* Valor p (interacción grupo*tiempo) < 0.001

Figura 11. Mejor (A) y peor (B) escenarios del análisis de sensibilidad para el dolor al toser.

ITM, morfina intratecal; ICL, levobupivacaína intercostal. El asterisco indica multiplicación.

Morfina intravenosa de rescate

El análisis de la cantidad total de morfina intravenosa de rescate (Variable coprimaria) administrada durante las primeras 24 h no mostró diferencias significativas entre los grupos MIT e ICL [6,9(7,0) frente a 5,5(5,9), p=0,1] (Tabla 2).

Variables secundarias

Los resultados de seguridad de los grupos ICL e MIT, así como la incidencia de eventos adversos, se presentan en la Tabla 3. La frecuencia de complicaciones como depresión respiratoria, NVPO, prurito, atelectasias, neumonía, complicaciones cardiacas, retención urinaria y mortalidad a los 90 días fue similar en ambos grupos. Asimismo, no se observaron diferencias significativas en la puntuación RASS (4,1 para ambos grupos) ni en la duración de la estancia hospitalaria (4,1 días para el grupo ICL frente a 3,9 días para el grupo MIT).

Tabla 3. Efectos adversos relacionados con el tratamiento en todos los pacientes tratados con ICL o MIT.

Eventos adversos	ICL N = 90 (%)	MIT N = 91 (%)	Valor-p
Depresión respiratoria	1 (1.1)	1 (1.1)	1.00
NVPO	16 (18.0)	26 (28.6)	0.10
Prurito	1 (1.1)	1 (1.1)	1.00
Atelectasias	1 (1.1)	3 (3.3)	0.30
Neumonía	0	3 (3.3)	0.10
Complicaciones cardiacas	0	0	-
Retención urinaria	1 (1.1)	3 (3.3)	0.30
Mortalidad a 90-días	1 (1.1)	1 (1.1)	1.00

ICL: levobupivacaína intercostal; MIT: morfina intratecal; NVPO: náuseas y/o vómitos postoperatorios.

Dolor crónico.

En la tabla 4 se presentan los resultados relativos a la incidencia de dolor crónico, tanto en reposo como al toser, a los 6 y a los 12 meses tras la intervención.

A los 6 meses, ocho pacientes en cada grupo reportaron dolor crónico postoperatorio a los 6 meses (riesgo relativo [RR] = 1, intervalo de confianza del 95% [IC] [0.39–2.55], p > 0.99). A los 12 meses, la incidencia disminuyó a seis pacientes (6.7%) en el grupo ICL y a tres pacientes (3.3%) en el grupo MIT (RR = 0.52, IC 95% [0.13–2.00], p = 0.34).

La intensidad media del dolor crónico postoperatorio fue de 4.0 en reposo y 4.5 al toser para el grupo ICL, y de 5.5 en reposo y 6.5 al toser para el grupo MIT a los 6 meses (Tabla 4). A los 12 meses, las puntuaciones del dolor en reposo y al toser fueron de 4 y 4.5 en el grupo ICL, y 4.5 y 7.0 en el grupo MIT, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la presencia o intensidad del dolor crónico postoperatorio.

Tabla 4. Evaluación de la intensidad del dolor crónico en reposo y con la tos, a los 6 y 12 meses después de la cirugía.

Dolor (EVN)	ICL (grupo control). (N=88)	MIT (grupo intervención) (N=89)	Valor "p"
	N (%)	N (%)	
6 meses	8 (8.9)	8 (8.8)	> 0.99
12 meses	6 (6.7)	3 (3.3)	0.34
En reposo			
6 meses	4.0 (3.3-4.8)	5.5 (3.0-8.0)	0.63
12 meses	4.0 (3.3-4.8)	4.5 (3.0-8.0)	0.94
Al toser			
6 meses	4.5 (4.0-5.8)	6.5 (4.3-9.0)	0.72
12 meses	4.5 (3.3-5.8)	7.0 (4.5-8.0)	0.11

Valores mostrados como mediana y rango intercuartílico (entre paréntesis). EVN, escala verbal numérica; ICL: levobupivacaína intercostal; MIT: morfina intratecal; RIC, rango intercuartílico.

Resultados del estudio de seguridad de la morfina intratecal

Selección de pacientes.

Entre enero de 2018 y diciembre de 2021, se incluyeron un total de 484 pacientes sometidos a cirugía mayor en el Hospital Universitario Donostia que recibieron morfina intratecal (Fig. 12).

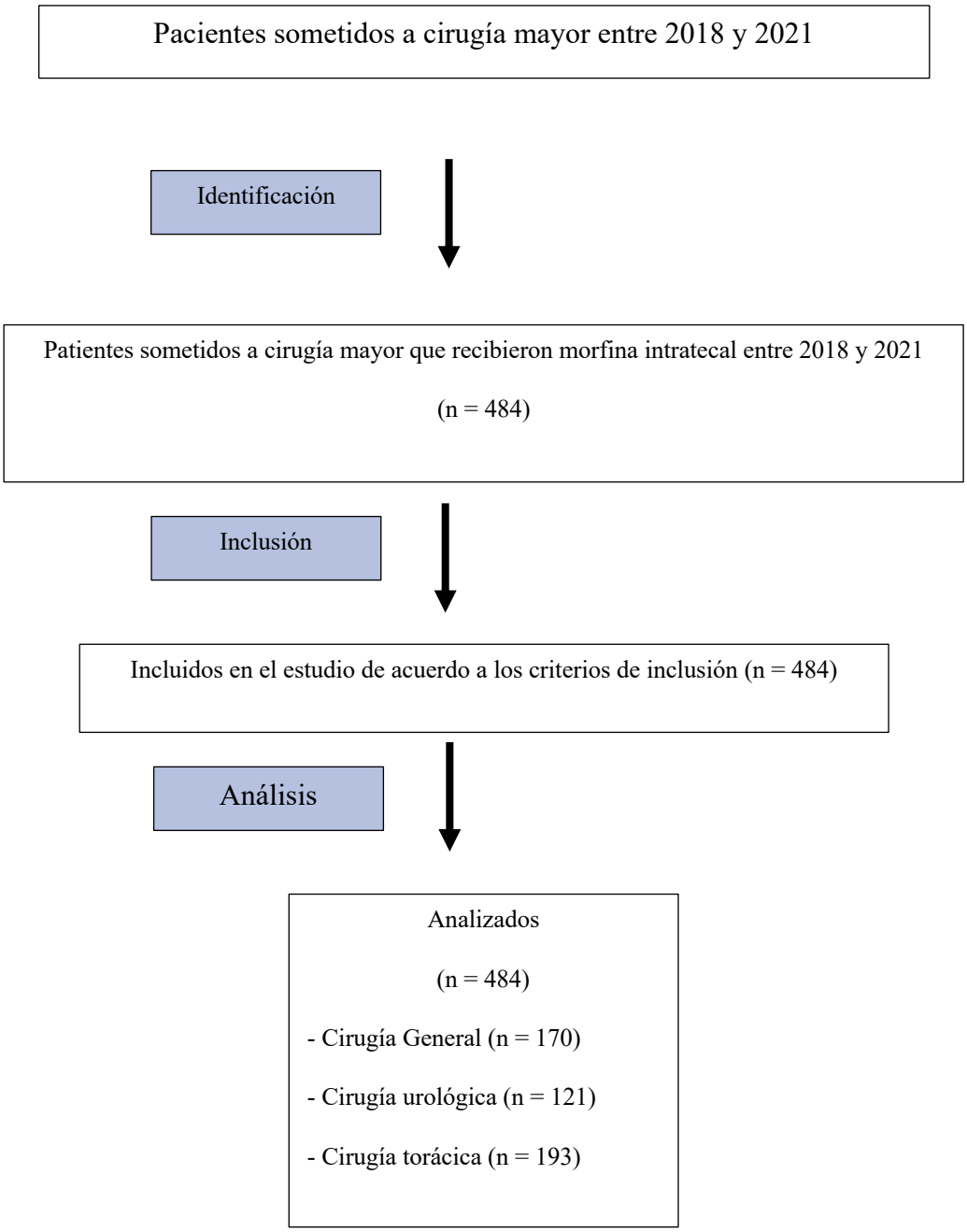


Figura 12. Diagrama de flujo estudio retrospectivo.

Características basales de los pacientes.

El perfil clínico y la información quirúrgica de los 484 pacientes incluidos se presentan en las Tablas 5, 6, 7 y 8.

Datos demográficos

Los pacientes presentaron una edad media de 65,9 años, siendo mayoritariamente varones (60,3%), con una altura media de 166,7 cm y un peso medio de 73,2 kg. El 69% fueron clasificados como ASA III, y, al analizar esta clasificación por especialidad quirúrgica, la mayoría también correspondían a esta categoría. El 37% de los pacientes presentaban sobrepeso [índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 30], mientras que un 20% eran obesos (IMC > 30) (Tabla 5).

Tabla 5. Datos demográficos

Variable (Media ± DE)	
Edad (años)	65.9 ± 10.9
Altura (cm)	166.7 ± 9.1
Peso (kg)	73.2 ± 14.8
Hombres /Mujeres - n (%)	292 (60.3) / 192 (39.7)
ASA I, II, III, IV - n (%)	0 (0), 135 (28), 337 (70), 12 (3)
Grupo Cirugía General	0 (0), 76 (45), 90 (53), 4 (2)
Grupo Urología	0 (0), 35 (29), 81 (67), 5 (4)
Grupo Cirugía Torácica	0 (0), 24 (12), 166 (86), 3 (2)
IMC - n (%)	
IMC < 18 (Bajo peso)	5 (1)
IMC 18-24.9 (peso normal)	203 (41.9)
IMC 25-29.9 (sobrepeso)	179 (37)
IMC 30-34.9 (Obesidad clase 1)	79 (16.3)
IMC 35-39.9 (Obesidad clase 2)	16 (3.3)
IMC >40 (Obesidad mórbida)	2 (0.4)

DE, desviación estándar; IMC, Índice de masa corporal.

Datos preoperatorios

Se recopilaron **datos preoperatorios** relacionados con condiciones susceptibles de incrementar el riesgo de depresión respiratoria y de complicaciones pulmonares postoperatorias. El 18,8% de los pacientes presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma y recibían tratamiento broncodilatador crónico; el 5,2% padecían síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y el 1,4% ambas afecciones. Asimismo, el 0,6% presentaba enfermedades pulmonares intersticiales. Se observó una elevada proporción de fumadores (24,6%) y exfumadores (25%). Los datos desglosados por especialidad quirúrgica se muestran en la Tabla 6.

Se identificó una mayor proporción de pacientes con EPOC o asma, así como de fumadores y exfumadores, en el grupo de cirugía torácica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 6. Datos preoperatorios

Variable - n (%)	Cirugía General	Urología	Cirugía Torácica	Total	P
EPOC y asma	12 (7.1)	24 (19.8)	55 (28.5)	91 (18.8)	< 0.01
SAHS	5 (2.9)	8 (6.6)	12 (6.22)	25 (5.2)	0.29
Enfermedad intersticial pulmonar	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.04)	3 (0.6)	0.40
Fumadores	33 (19.4)	34 (28.1)	52 (26.9)	119 (24.6)	< 0.01
Exfumadores	16 (9.4)	23 (19.0)	82 (42.5)	121 (25)	< 0.01

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Tipos de cirugías.

Los diferentes tipos de cirugías revisadas se muestran en la Tabla 7. Asimismo, se muestra el porcentaje de abordajes abiertos en cada subtipo de cirugía.

Tabla 7. Tipos de cirugías. Distintos procedimientos quirúrgicos.

Variables - n (%)		Abordaje abierto (%)
Cirugía General	170 (35.12	
Colorrectal	118 (69.4)	17(14.4)
Esofagogástrica	5 (2.9)	0 (0)
Hepatobiliar y pancreática	32 (18.8)	32 (100)
Otras	15 (8.8)	------
Urología	121 (25)	
Cistectomía radical	95 (78.5)	95 (100)
Nefrectomía	26 (21.5)	2 (7.7)
Cirugía Torácica	193 (39.9)	
Lobectomía	152 (78.8)	22 (14.5)
Segmentectomía	24 (12.4)	2 (8.3)
Resección en cuña	17 (8.8)	1 (5.9)

Técnica y complicaciones

En los casos analizados en este estudio no se registraron incidentes adversos relacionados con la técnica de punción intradural. En todos los pacientes la técnica se realizó con éxito, sin errores de dosificación de morfina. La dosis de morfina intradural administrada se determinó según los criterios previamente mencionados, con una **media de 181 microgramos** (µg) (DE 38, con una dosis máxima de 400 µg y una mínima de 100 µg), siendo significativamente mayor en el grupo de cirugía torácica (p<0,01).

Tabla 8. Dosis de morfina intratecal desglosada por especialidades.

Variable (n - %)	Cirugía General	Urología	Cirugía Torácica	Total	P
Dosis de morfina intratecal en microgramos (media – DE)	178 (49)	171 (36)	189 (24)	181 (38)	< 0.01

Variables primarias.

Depresión y complicaciones respiratorias

No se detectaron casos de depresión respiratoria precoz ni tardía. En cuanto a las complicaciones respiratorias, se registraron diez casos de atelectasia (2,07%): 2 en cirugía general, 1 en cirugía urológica y 7 en cirugía torácica, sin diferencias significativas entre grupos quirúrgicos (p=0,21). Nueve pacientes (1,86%) requirieron asistencia respiratoria (0, 5 y 4 pacientes en cirugía general, urológica y torácica, respectivamente), diferencia que resultó estadísticamente significativa (p=0,02), siendo esta necesidad más frecuente en los pacientes sometidos a cirugía urológica o torácica. La incidencia de neumonía fue del 3,72% sin diferencias entre grupos quirúrgicos (p=0,11). (Tabla 9).

Tabla 9. Depresión y complicaciones respiratorias.

Variable (n - %)	Cirugía General	Urología	Cirugía Torácica	Total	P
Depresión respiratoria precoz	-	-	-	-	
Depresión respiratoria tardía	-	-	-	-	
Atelectasias	2 (1.2)	1 (0.8)	7 (3.6)	10 (2.1)	0.21
Neumonías	3 (1.8)	8 (6.6)	7 (3.6)	18 (3.7)	0.11
Necesidad de soporte respiratorio	-	5 (4.1)	4 (2.1)	9 (1.9)	0.02

Como se ha mencionado anteriormente, se realizó una revisión de las complicaciones respiratorias postoperatorias, como las atelectasias y la necesidad de asistencia respiratoria, así como de la presencia o ausencia de factores predisponentes preoperatorios que pudieran aumentar este riesgo (EPOC, SAHS, otras enfermedades respiratorias, obesidad y tabaquismo o ex tabaquismo). Los resultados se presentan en los siguientes diagramas.

En la figura 13 vemos la relación de pacientes con atelectasia.

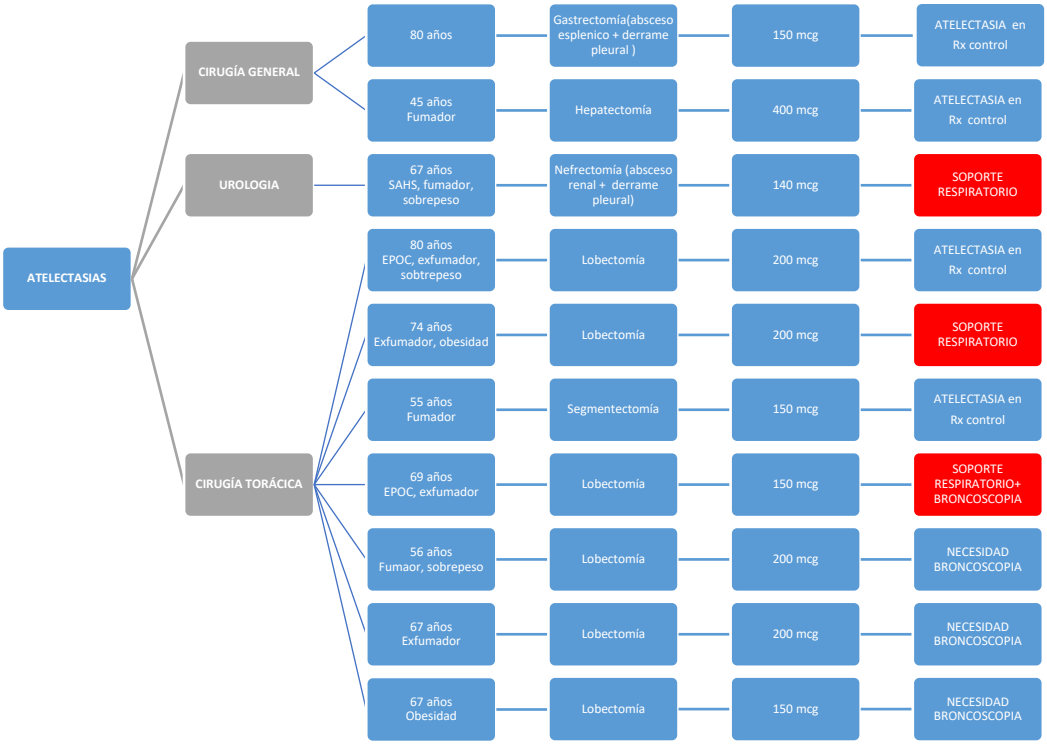


Figura 13. Pacientes con atelectasia

Los pacientes que requirieron asistencia respiratoria se han resaltado en rojo y, por este motivo, también aparecen en el diagrama que se muestra a continuación (Fig. 14).

En la figura 14 se detallan las características de estos pacientes que precisaron asistencia respiratoria. Esta fue significativamente mayor en los grupos de cirugía urológica y torácica. Los pacientes ya representados en el diagrama anterior se resaltan nuevamente en rojo, dado que la presencia de atelectasia fue el motivo que justificó dicha asistencia respiratoria

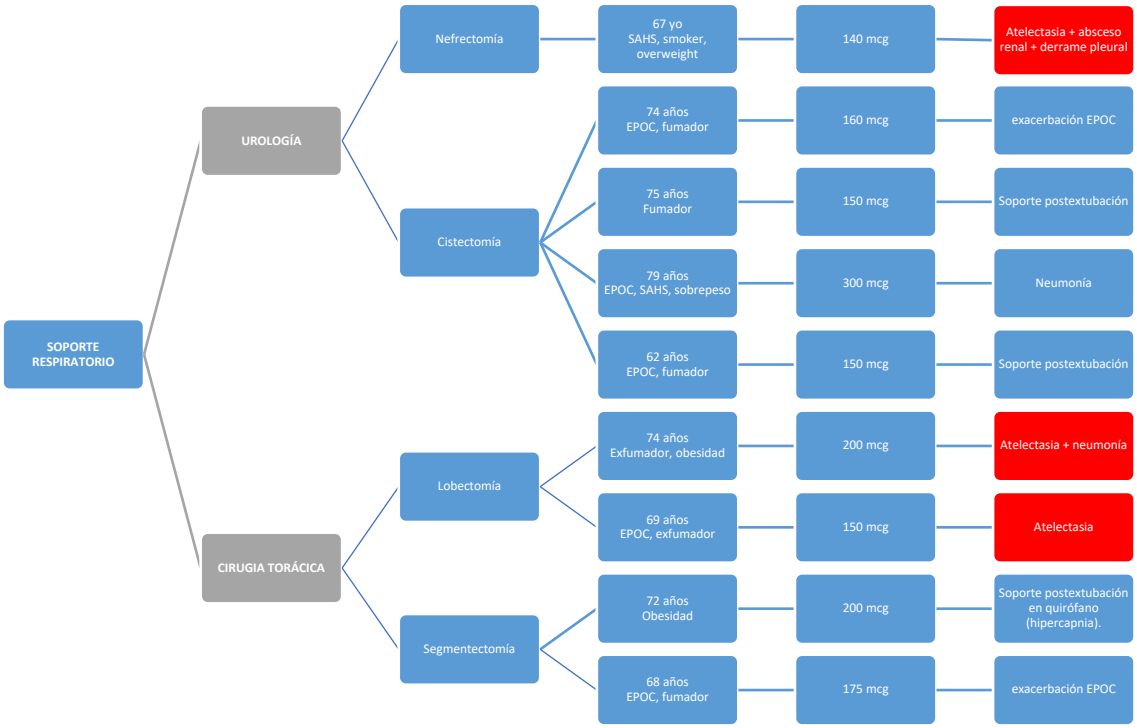


Figura 14. Pacientes que precisaron asistencia respiratoria

En todos los casos, el problema respiratorio se detectó precozmente y mejoró con el tratamiento aplicado, sin precisar reintubación en ninguno de los casos.

Como se observa en los diagramas, todos ellos presentaban uno o varios de los factores preoperatorios predisponentes como patología respiratoria (EPOC o SAHS), obesidad o hábito tabáquico.

En 4 casos se utilizó oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI) como transición tras la extubación orotraqueal, pudiendo retirarse este soporte a las pocas horas.

Variables secundarias.

El 51 % de los pacientes (n = 247) requirió analgesia de rescate postoperatoria con morfina intravenosa, con una dosis media de 7 mg (DE 5; rango: 1-30 mg), significativamente mayor en los pacientes sometidos a cirugía torácica (p<0,01).

La incidencia global de NVPO fue del 30,37%, sin diferencias significativas entre las especialidades quirúrgicas (32,4 % en cirugía general, 28,9% en urológica y 29,5% en torácica; p=0,79). Todos los casos fueron tratados de forma satisfactoria con antieméticos estándar (ondansetrón y droperidol) a las dosis habituales.

La estancia hospitalaria media fue de 9,7 días, significativamente mayor en los pacientes sometidos a cirugía urológica (16,5 días) y menor en los de cirugía general (10,4 días) y torácica (4,9 días) (p<0,01).

La intervención quirúrgica con mayor tasa de complicaciones fue la cistectomía, que en nuestro centro se realizó mediante abordaje abierto (laparotomía) en todos los casos (durante el periodo revisado). De los 95 pacientes sometidos a esta intervención, 25 presentaron complicaciones, la mayoría infecciones urinarias. Cinco pacientes requirieron reingreso en Unidades de Cuidados Críticos debido a la gravedad de su patología, y diez precisaron una reintervención urgente. Once pacientes reingresaron tras el alta y cuatro fallecieron en los 90 días posteriores a la cirugía. En ningún caso als complicaciones fueron de origen respiratorio, sino que se relacionaron con la técnica quirúrgica o con la patología de base del paciente.

Entre los pacientes sometidos a lobectomía pulmonar, 32 presentaron complicaciones, la mayoría debidas a fugas aéreas persistentes (11 pacientes), que derivaron en enfisema o neumotórax. De estos, siete requirieron una reintervención quirúrgica y dos precisaron ingreso en Unidades de Cuidados Críticos.

La tasa global de reingresos fue del 8,1% (p=0,01) y el 4,3% de los pacientes requirió reintervención (p=0,01), siendo los pacientes de cirugía general los que presentaron menor incidencia de ambas complicaciones.

Se registraron seis fallecimientos (1,2%) en los 90 días posteriores a la intervención: cuatro en el grupo de cirugía urológica -la especialidad con mayor tasa de mortalidad (3,3%; p=0,03)- y dos en el grupo de cirugía torácica (Tabla 10).

Tabla 10. Variables secundarias.

Variable (n - %)	Cirugía General	Urología	Cirugía Torácica	Total	P
Morfina IV de rescate (mg) (media–DE)	7 (4.7)	4.20 (2.2)	8.1 (5.5)	7 (5)	< 0.01
Náuseas y vómitos (n - %)	55 (32.4)	35 (28.9)	57 (29.5)	147 (30.4)	0.79
Reingresos (n - %)	6 (3.5)	12 (9.9)	21 (10.9)	39 (8.1)	0.01
Reintervención (n - %)	2 (1.2)	11 (9.1)	8 (4.2)	21 (4.3)	0.01
Mortalidad (n - %)	-	4 (3.3)	2 (1.0)	6 (1.2)	0.03
Estancia hospitalaria (media - DE)	10.4 (9.5)	16.5 (9.6)	4.9 (3.2)	9.7 (8.9)	< 0.01

IV, intravenosa; DE, desviación estándar; Reingresos: pacientes que vuelven a ingresar en el hospital tras el alta al domicilio en los 90 días tras la intervención.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El control adecuado del dolor agudo postoperatorio constituye uno de los pilares fundamentales en el manejo de los pacientes sometidos a cirugía mayor, tanto abierta como mínimamente invasiva, especialmente en el ámbito de la cirugía torácica. Con el desarrollo progresivo de los protocolos ERAS en cirugía abdominal y torácica, y la incorporación de procedimientos menos invasivos, la tendencia actual es adaptar la práctica anestésica hacia un enfoque multimodal del dolor, donde las técnicas regionales ocupan un papel central. Un control insuficiente del dolor agudo postoperatorio (DAP) se asocia a mayor morbilidad, peor calidad de vida y recuperación funcional, y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de dolor persistente(39,60,67–69). Sin embargo, aún no existe consenso respecto a cuál es la técnica regional más apropiada.

El uso de la analgesia epidural se ha estudiado ampliamente en cirugía abierta (p. ej., laparotomías, toracotomías o cistectomías)(70,71) pero la evidencia en procedimientos laparoscópicos o mínimamente invasivos es más limitada(72). Estas técnicas, cada vez más frecuentes, han desplazado a la cirugía abierta a casos complejos. En nuestra serie (Tabla 7), las cirugías hepatobiliares y cistectomías se realizaron por laparotomía, mientras que en cirugía torácica el abordaje abierto se reservó para resecciones amplias o complicaciones intraoperatorias.

La analgesia epidural ha ido perdiendo protagonismo principalmente por retrasar la deambulación y el alta hospitalaria. De hecho, las guías ERAS ya no la recomiendan en la resección hepática abierta(40,73), ni tampoco como primera opción en la cirugía abierta de colon(74), sustituyéndola por bloqueos interfasciales o infiltraciones en el lecho quirúrgico(27).

La eficacia de la morfina intratecal (MIT) se ha demostrado en diversas cirugías mayores, y ha sido recomendada por sociedades como la ESRA, el National Institute for Health and Care Excellence y la Sociedad de Anestesiología Obstétrica y Perinatología(75–77). Su efecto analgésico prolongado y su capacidad de ahorro de opioides la convierten en una herramienta útil dentro de los protocolos ERAS, especialmente en pacientes con riesgo de depresión respiratoria por opioides intravenosos. No obstante, los estudios específicos sobre su uso en cirugía torácica videoasistida son escasos y, además, los

resultados disponibles son contradictorios. Algunos autores la consideran inadecuada por su potencial de efectos secundarios(27), mientras que otros destacan su eficacia y sencillez(34–36). En cirugía colorrectal, se ha constatado la analgesia espinal como la mejor opción terapéutica para la analgesia postoperatoria, reduciendo el consumo de opioides en las primeras 24 horas postoperatorias en comparación con otros métodos como el bloqueo del plano abdominal transverso (TAP), el catéter para la herida quirúrgica, la infiltración de anestésicos locales en las incisiones, la anestesia epidural o la PCA intravenosa(37). Asimismo, varios trabajos recientes recomiendan la MIT como parte de una estrategia multimodal por ese efecto ahorrador de opioides(35,37,41,76,78–81), lo que la convierte en una opción atractiva en el contexto ERAS(38–41). Por otra parte, el desarrollo de nuevas técnicas interfasciales ha ampliado las opciones analgésicas en cirugía torácica. Entre ellas, el bloqueo del plano del erector espinal (ESPB) y el serrato anterior (SAM) han mostrado eficacia en la reducción del dolor postoperatorio tras VATS(60–64). No obstante, los estudios comparativos entre estas técnicas y la morfina intratecal siguen siendo limitados.

En nuestro primer estudio, 181 pacientes programados para cirugía VATS fueron aleatorizados para recibir MIT o bloqueo intercostal con levobupivacaína. Aunque no se hallaron diferencias significativas en la intensidad del dolor postoperatorio, sí se observó una evolución distinta entre grupos: los pacientes del grupo MIT presentaron mayor dolor inicial en la PACU, tendencia que se invirtió a las seis horas. Estas diferencias se registraron tanto en reposo como al toser, siendo más marcadas con la tos. Esta evolución concuerda con las propiedades farmacocinéticas de la morfina intratecal, caracterizada por su alta biodisponibilidad espinal y efecto máximo a las seis horas, prolongado hasta 24 h(43).

En el análisis de sensibilidad, se mantuvo la ausencia de un efecto de grupo significativo, aunque persistió el patrón diferencial en la evolución del dolor durante las 48 horas de seguimiento.

En relación con el bloqueo intercostal, es probable que una infusión continua de anestésico local o el uso de bupivacaina liposomal proporcionen un efecto analgésico más prolongado que la administración de un bolo único de levobupivacaína(82,83).

No se encontraron diferencias en el consumo total de morfina intravenosa, siendo las dosis comparables a las descritas por Vijitpavan et al.(6.9 mg)(35). La diferencia respecto

a dicho estudio —en el que el grupo control carecía de bloqueo regional— sugiere que el bloqueo intercostal proporciona un mejor control analgésico que la ausencia de bloqueo locorregional.

En nuestro estudio retrospectivo, el 51% de los pacientes requirieron rescate con morfina IV (media: 6,98 mg), siendo las necesidades significativamente menores en cirugía urológica. Las dosis se mantuvieron dentro del rango esperado y no difirieron del estudio previo.

Más allá de la eficacia, la seguridad de la MIT en VATS es esencial, dado que dosis elevadas se han asociado con depresión respiratoria prolongada, lo que hace aconsejable la vigilancia postoperatoria en una unidad de vigilancia monitorizada durante 24 h(32,84). Las prácticas clínicas podrían cambiar si se confirman los resultados positivos de estudios como el de Vijitpavan et al, en el que no se notificaron depresiones respiratorias tras el uso de 200 µg de MIT en VATS(35). En nuestro primer estudio, se identificó una sedación excesiva en dos pacientes que no precisaron ventilación artificial ni intubación inmediatamente después de su ingreso en la PACU. Esta sedación se atribuyó en ambos casos al efecto residual de los fármacos anestésicos y analgésicos administrados intraoperatoriamente. Además, no se detectó depresión respiratoria tardía, lo que respalda la seguridad de las dosis bajas de MIT. Del mismo modo, Rathmell et al. y Cohen et al. reportaron que la eficacia analgésica se lograba con hasta 300 µg de MIT y estimaron que el efecto terapéutico máximo se alcanzaría con esta dosis, más allá de la cual el riesgo de efectos adversos podría superar los beneficios de la analgesia proporcionada(32,84,85).

Estos resultados motivaron la realización del segundo estudio (estudio retrospectivo) con el fin de confirmar la seguridad de la técnica en una muestra más amplia. Además, se valoró la relación entre factores que podrían aumentar el riesgo de aparición de este efecto secundario como son las patologías respiratorias tipo EPOC, asma o SAHS, la condición de fumador o exfumador y la obesidad. Se analizaron 484 pacientes sometidos a cirugía mayor, que recibieron morfina intratecal como parte del manejo analgésico. Los resultados de este estudio confirmaron la seguridad de la técnica, con una incidencia mínima de depresión respiratoria y dosis medias de MIT de 181 µg, dentro del rango considerado seguro (<300 µg)(35,85). A pesar de una diferencia significativa en las dosis de morfina intratecal en el grupo de cirugía torácica en comparación con los otros dos, esto tampoco se tradujo en diferencias en cuanto a la incidencia de depresión respiratoria,

ya que siguen siendo dosis bajas, como se ha mencionado anteriormente. Estos hallazgos son especialmente relevantes, ya que una proporción significativa de pacientes presentaba comorbilidades respiratorias como EPOC o SAHS (tabla 6).

Nuestros resultados, junto con los de otros autores, permiten inferir que el riesgo de depresión respiratoria con dosis bajas de MIT no supera el asociado al uso sistémico de opioides(30,32,37,86–89). En consecuencia, la monitorización continua prolongada podría no ser necesaria. Estudios futuros deberían confirmar la seguridad de esta técnica y evaluar la necesidad real de vigilancia extendida, como sugiere Rawal(76).

Las recomendaciones de sociedades como la ESRA, ASRA y ASA podrían revisarse para adaptar los protocolos de monitorización, evitando ingresos innecesarios en UCI o PACU y optimizando recursos(76).

El análisis de complicaciones respiratorias (atelectasias, necesidad de asistencia ventilatoria) mostró una mayor incidencia, no estadísticamente significativa, en cirugía torácica, atribuible al tipo de procedimiento y al cribado radiológico sistemático que se realiza a todos los pacientes sometidos a resección pulmonar mayor, no así en otras especialidades quirúrgicas. Cabe puntualizar que, en este estudio, las atelectasias se definieron como aquellas diagnosticadas por el médico responsable del paciente en la unidad de vigilancia postanestésica tras la interpretación de la radiografía de tórax, pudiendo corresponder, en algunos casos, a hallazgos incidentales sin repercusión clínica. La mayoría de los casos fueron leves y respondieron al tratamiento sin requerir reintubación (4 casos requirieron broncoscopia y 2 asistencia respiratoria). Y como se muestra en las figuras 13 y 14, todos estos pacientes presentaban uno o varios de los factores predisponentes como patología respiratoria (EPOC, SAHS), obesidad o hábito tabáquico(90,91). Cabe destacar que un gran porcentaje de pacientes con EPOC, fumadores y exfumadores se sometieron a cirugía torácica (una observación previsible dada la asociación entre tabaquismo, EPOC y cáncer de pulmón), siendo esta diferencia significativa en comparación con los sometidos a cirugía urológica y cirugía general.

En cuanto a las NVPO, la incidencia fue mayor en el grupo MIT (26%) frente al grupo ICL (16%), aunque sin alcanzar significación estadística. La tasa observada (30,37%) en el estudio retrospectivo tampoco difirió de la literatura(32,92), ni se hallaron diferencias entre subespecialidades. Esta complicación se resolvió en todos los casos con antieméticos estándar (ondansetron y droperidol). Estos datos sugieren la necesidad de

reforzar la profilaxis antiemética, especialmente en pacientes que reciban MIT, mediante el uso de fármacos como corticoides IV a altas dosis, droperidol, etc.(93).

Otros efectos adversos (prurito, retención urinaria, complicaciones cardiacas) no mostraron diferencias significativas entre grupos. Las discrepancias con el metaanálisis de Meylan et al.(81) pueden explicarse por las mayores dosis empleadas en su estudio (mediana 500 μg).

La incidencia de reingresos y reintervenciones fue significativamente más alta en la cirugía urológica (especialidad en la que la mortalidad a 90 días también resultó significativamente mayor) y en la cirugía torácica, lo cual se relaciona con la complejidad intrínseca de estos procedimientos. En las cistectomías, las infecciones urinarias y las reintervenciones representaron las principales causas de morbilidad, sin diferir de las series publicadas(94). En ninguno de los casos se trató de complicaciones respiratorias, sino de complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica o de la patología de base del paciente. En cirugía torácica, las complicaciones más frecuentes fueron las fugas aéreas persistentes (11 casos), con necesidad de reintervención en 7 de ellos y reingreso en unidad de críticos en 2, también en concordancia con la literatura(95).

La estancia hospitalaria fue significativamente mayor en los grupos de urología y cirugía general.

El dolor crónico postoperatorio (DCP) se presentó en un 8,8% de los pacientes tratados con MIT y en un 8,9% de los tratados con ICL a los 6 meses, disminuyendo al 3,3% y 6,7%, respectivamente, a los 12 meses. Estas cifras son inferiores a las descritas por otros autores(52–54). Bendixen et al.(53), Kampe et al.(54) y Bayman et al.(52) notificaron tasas de dolor crónico postoperatorio del 38%, el 39% y el 47%, respectivamente. Estas diferencias podrían atribuirse al control eficaz del dolor agudo, así como a las características de la técnica quirúrgica (ausencia de separador costal y no cierre del espacio intercostal), factores ya descritos como contribuyentes a lograr tasas de incidencia más bajas de dolor crónico(50). Nuestros resultados coinciden con los comunicados por Wildgaard et al., que observaron una incidencia de dolor crónico postoperatorio en el 11% de los pacientes que utilizaron analgesia epidural torácica o bloqueo paravertebral en VATS(56). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los resultados sugieren un posible beneficio clínico de la MIT en la reducción del DCP, lo cual coincide con la hipótesis de Bayman et al.(51), que subraya

la relación entre un adecuado control del dolor agudo postoperatorio y una menor cronificación.

LIMITACIONES

LIMITACIONES

En el primer estudio:

-Se trata de un estudio unicéntrico que refleja la experiencia de un único grupo de profesionales pertenecientes a un mismo hospital. Por ello, debe actuarse con cautela al generalizar los resultados a otros centros o poblaciones.

-El tamaño muestral se calculó para comparar la intensidad del dolor entre tratamientos, valorada por los pacientes mediante la escala verbal numérica (EVN), basándose en la experiencia previa del grupo investigador. No obstante, no se realizó un estudio piloto para estimar las puntuaciones medias de dolor, lo que habría constituido un enfoque metodológico más sólido.

- Sería conveniente desarrollar estudios adicionales que analicen en mayor profundidad otros resultados, como la incidencia de dolor crónico postoperatorio. El reducido número de pacientes que refirieron dolor crónico compromete la potencia estadística y, por tanto, la fiabilidad de los resultados obtenidos en este aspecto.

En el segundo estudio:

-Se trata de un estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo, con recogida de datos a posteriori, lo que puede implicar pérdida de información o sesgos de registro.

- La ausencia de un grupo comparativo limita la interpretación de los resultados, ya que no se dispone de datos de referencia sobre la incidencia de depresión respiratoria, atelectasias o náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) en pacientes que no recibieron morfina intratecal.

- La definición de atelectasia se basó en el criterio del médico responsable del paciente en la unidad de vigilancia postanestésica, en el momento de la evaluación de la radiografía de tórax correspondiente. Esta prueba sólo se solicitaba de manera sistemática en los pacientes del grupo de cirugía torácica.

- La falta de aplicación sistemática de la clasificación Clavien-Dindo en todas las variables impide disponer de un criterio homogéneo y reproducible para la descripción y

graduación de las complicaciones quirúrgicas, lo que podría haber aportado una mayor objetividad en la evaluación de la severidad de los eventos adversos.

PROYECTOS DERIVADOS

PROYECTOS DERIVADOS

1. **Protocolo hospitalario de alta precoz de pacientes con morfina intratecal.**
2. **Estudio prospectivo comparando la eficacia del bloqueo erector espinal (ESPB) con el bloqueo intercostal y la morfina intratecal.**

Protocolo hospitalario de alta precoz de pacientes que han recibido morfina intratecal.

A raíz de los resultados obtenidos en nuestro segundo estudio -una revisión de pacientes con morfina intratecal sometidos a cirugía abdominal y torácica-, elaboramos un protocolo de alta precoz a planta de hospitalización para aquellos pacientes que cumplan criterios establecidos y que hayan recibido dosis de morfina intratecal inferiores a 250 µg.

Desde hace años consideramos desproporcionados los estándares de vigilancia que marcan las asociaciones de Anestesiología -European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), ASA, European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and Intensive Care (EACTAIC), ESRA y ASRA- en relación con la vigilancia postoperatoria de los pacientes a los que se administra morfina intratecal. Por ello, y respaldados por los resultados de nuestro ensayo clínico y del estudio retrospectivo que revisó una amplia casuística, elaboramos un protocolo específico y presentamos a la Dirección del hospital la propuesta de modificación del manejo de estos pacientes, con el objetivo de obtener el respaldo institucional necesario.

Tras la presentación de los resultados obtenidos en ambos estudios tanto a la Dirección médica como a la Dirección de Enfermería del Hospital Universitario Donostia, y una vez impartida la formación teórico-práctica correspondiente al personal de enfermería de las plantas quirúrgicas implicadas, el 27 de enero de 2025 obtuvimos la autorización oficial para la implementación del protocolo.

Dicho protocolo incluye instrucciones precisas sobre los cuidados de enfermería de estos pacientes, así como el circuito de actuación a seguir en caso de detectarse algún problema o complicación derivada de la administración de morfina intratecal.

El protocolo completo puede consultarse en el Anexo 9.

Actualmente se está llevando a cabo un registro prospectivo de los pacientes incluidos en el protocolo, con el fin de realizar un seguimiento sistemático orientado a detectar posibles complicaciones y valorar la necesidad de ajustes en su aplicación.

De manera resumida los objetivos principales del citado protocolo son los siguientes:

- Adecuar la estancia de los pacientes en las unidades de vigilancia monitorizada estrictamente a lo que resulte aconsejable en función del proceso quirúrgico al que hayan sido sometidos, y no por el mero hecho de haber recibido morfina intratecal en quirófano. Esto planteamiento permitirá una gestión más eficiente de las camas de críticos e intermedios.

- Garantizar el cumplimiento de los protocolos de recuperación intensificada en cirugía (protocolos ERAS), implementados cada vez para más tipos de procesos quirúrgicos, especialmente en cuanto a movilización precoz y alta temprana. Todo ello favorecido por el adecuado control del dolor agudo postoperatorio que proporciona la morfina intratecal en estos pacientes, haciendo posible la aplicación de las demás medidas que integran estos protocolos.

- Evaluar, a medio y largo plazo, si realmente la movilización precoz de los pacientes en nuestras unidades de vigilancia y el alta posterior cada vez más temprana a la planta de hospitalización influyen en los resultados del proceso quirúrgico en términos de reducción de complicaciones postoperatorias, disminución de la estancia hospitalaria y mejora de la satisfacción del paciente.

- Analizar posibles diferencias en los resultados en función de la especialidad quirúrgica, con el fin de ajustar el manejo postoperatorio a las necesidades específicas derivadas de cada tipo de intervención.

Estudio prospectivo para evaluar la eficacia del ESPB

Dada la progresiva proliferación de publicaciones sobre el bloqueo erector espinal (ESPB) en distintos procedimientos quirúrgicos, se decidió probar su eficacia en los pacientes sometidos a cirugía VATS en nuestro centro.
Para ello realizamos un estudio de pacientes a los que realizábamos este bloqueo y posteriormente comparamos los resultados con los obtenidos del ensayo clínico que comparaba la morfina intratecal (MIT) y el bloqueo intercostal (ICNB).

De esta manera, se realizó un estudio observacional ambispectivo en el que dos de los grupos (MIT e ICBN) pertenecían a un ensayo clínico llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo con anterioridad (17) y el tercero (bloqueo ESP) era el nuevo bloqueo cuya eficacia analgésica se quería establecer comparándola con los otros dos.

Tras obtener la aprobación del comité de ética local de nuestro hospital, se inició la inclusión de pacientes, tras la obtención del consentimiento informado. Y, entre enero de 2023 y febrero de 2024, los pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron incluidos en el estudio. Un total de 147 fueron reclutados.

Los sujetos de estudio de la cohorte prospectiva fueron pacientes mayores de 18 años sometidos a resección pulmonar mayor por VATS. Y los criterios de exclusión fueron similares al ensayo clínico publicado por nuestro grupo, al cual nos hemos referido anteriormente: ausencia de consentimiento informado, historia de abuso de drogas, tratamiento crónico con opioides o contraindicación para la realización del bloqueo, así como la reconversión inesperada a cirugía abierta (toracotomía) o cirugía menor (resección en cuña).

Este estudio siguió las directrices de las guías de reporte de estudios observacionales (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology (**STROBE).**

Como **variable primaria**, en el postoperatorio se registró la puntuación EVN a su llegada a la unidad de recuperación postanestésica (0 horas) y a las 6, 12, 24 y 48 horas, así como la dosis de morfina intravenosa de rescate.

Y como **variables secundarias,** para evaluar la seguridad, se realizó un registro de la aparición de efectos adversos como náuseas y vómitos (NVPO), depresión respiratoria,

prurito y retención urinaria y la aparición de complicaciones respiratorias como atelectasias (que requirieran de realización de fibrobroncoscopia) o neumonía; y de complicaciones cardiacas como la fibrilación auricular.

Se recopilaron preoperatoriamente otras variables tales como la edad (años), sexo (mujer o varón), peso (kilogramos) y estatura (metros), así como las posibles comorbilidades, valoradas mediante escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA); además, intraoperatoriamente se registraron el tipo de resección realizada, tiempo quirúrgico, técnica regional empleada, incluyendo dosis (mg) y volumen administrado (mililitros), así como los analgésicos intravenosos y resto de medicaciones administradas durante la cirugía.

En cuanto al **análisis estadístico,** para evaluar la distribución de los datos se utilizó el análisis gráfico, la evaluación de la curtosis y la asimetría, y la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis descriptivo, se calcularon las medias y las desviaciones estándar si los datos estaban distribuidos normalmente; en caso contrario, se utilizaron las medianas y los rangos intercuartílicos (RIC). Se aplicaron pruebas de Chi-cuadrado para los porcentajes, y la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas, según estuvieran distribuidas o no normalmente, respectivamente.

Tanto para el dolor en reposo como para el dolor al toser, se utilizó un ANOVA de medidas repetidas de dos vías para comparar las diferencias medias entre grupos (tipo de tratamiento) y medir la existencia de interacción entre grupo y tiempo (dolor en cinco puntos temporales). Este análisis evaluó si había diferencias entre grupos en la evolución del dolor a lo largo de las 48 h de seguimiento. Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones post hoc.

Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.) versión 29.0.

Al analizar los datos registrados, no se observaron diferencias significativas en el dolor en reposo entre los tres grupos, pero sí a las 0, 12 y 24 horas con la tos, a favor del ESPB con respecto al ICNB. Asimismo, se registró un menor consumo de morfina IV estadísticamente significativo a favor del grupo ESPB. No se observaron diferencias en cuanto a efectos secundarios y complicaciones respiratorias (neumonías y atelectasias que requiriesen fibrobroncoscopia). No obstante, sí que se observó en el grupo ESPB un

mayor número de complicaciones cardiacas en forma de arritmias tipo fibrilación auricular, aunque la diferencia no fue clínica ni estadísticamente significativa.

También se evidenció una menor incidencia de NVPO con respecto al grupo MIT y comparable al grupo ICNB.

Por consiguiente, podríamos concluir que, los resultados de este estudio apoyarían el uso del bloqueo ESPB en VATS, como una técnica comparable a la MIT y al bloqueo intercostal en términos de eficacia analgesia, mostrando diferencias a favor del ESPB en cuanto a la intensidad del dolor a las 12 y 24 horas con respecto al bloqueo intercostal y un menor consumo de morfina IV de rescate en las primeras 24 horas, con una evolución temporal de la intensidad del dolor prácticamente igual a la de la MIT. Así como un perfil de seguridad absolutamente positivo y una tasa de complicaciones muy baja comparable a la MIT y al ICNB.

Habría que señalar como limitaciones del estudio que se trata de un estudio unicéntrico que refleja la experiencia de un grupo de profesionales de un hospital concreto y, por tanto, hay que ser cautos con la generalización de los resultados.

Además, aunque se comparan grupos de pacientes homogéneos, tratados por un mismo grupo de profesionales, tanto de cirugía como de anestesiología, sí que la diferencia temporal existente entre los dos estudios (el ensayo clínico entre diciembre de 2017 y junio de 2020; y este entre enero de 2023 y febrero de 2024) hace que existan ciertas diferencias en cuanto a la técnica quirúrgica empleada, duración de las intervenciones y consiguiente diferencia en el consumo de fentanilo intraoperatorio. También la diferencia temporal entre ambos estudios pone de manifiesto diferencias en el manejo postoperatorio en cuanto al tiempo de ingreso en unidades de vigilancia monitorizada.

Posiblemente sería interesante realizar estudios prospectivos aleatorizados para comprobar la eficacia y seguridad de la técnica ESPB con respecto a otras técnicas.

LÍNEAS FUTURAS

LÍNEAS FUTURAS

Teniendo en cuenta la constante evolución de las técnicas quirúrgicas y la necesidad de adaptar las técnicas anestésicas a las mismas, se plantean diversas cuestiones y retos orientados a optimizar el tratamiento analgésico y, por tanto, el abordaje perioperatorio de nuestros pacientes:

1.- ¿Es posible establecer un bloqueo "de elección" o "estándar de oro" en cirugía VATS de forma análoga a lo que ocurrió en su momento con la toracotomía y el uso de la epidural torácica y el bloqueo paravertebral?

Sería interesante promover futuros ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de la morfina intratecal frente a otras técnicas locorregionales, como la TEA, el bloqueo paravertebral, el bloqueo del erector espinal o el bloqueo intercostal continuo.

2.- ¿Podría una combinación de técnicas proporcionar mejores resultados analgésicos?

Por ejemplo, la asociación de morfina intratecal con el bloqueo del erector espinal para obtener tanto el efecto analgésico precoz del segundo como la duración prolongada del primero, o bien con el bloqueo intercostal realizado por los cirujanos bajo visión directa, por los mismos motivos.

3.- Resultaría recomendable impulsar ensayos clínicos multicéntricos que evalúen de forma prospectiva la seguridad y eficacia de la morfina intratecal en cirugía mayor, así como su impacto en la recuperación funcional, la estancia hospitalaria y la incidencia de dolor crónico postoperatorio.

4.-Teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de los bloqueos regionales, ampliamente demostrados por la evidencia científica, ¿Sería ético plantear la ausencia de bloqueo en estos pacientes?

Podría valorarse la realización de estudios comparativos entre morfina intratecal o bloqueo del erector espinal con placebo, siempre que se respeten los principios éticos y de seguridad clínica.

5.- En relación a la cirugía robótica, ¿deben adaptarse las estrategias analgésicas o pueden mantenerse las mismas utilizadas en la cirugía VATS?

6.- Sería aconsejable revisar y optimizar el protocolo de prevención de náuseas y vómitos postoperatorios con el fin de reducir su incidencia, evaluando el efecto de medidas como dosis altas de corticoides intravenoso o la asociación de droperidol, en aquellos pacientes que reciban opioides intratecales.

En definitiva, será necesario dar respuesta a estas cuestiones mediante nuevos estudios clínicos y un seguimiento estrecho de los pacientes, con el propósito de garantizar tratamientos analgésicos cada vez más seguros, eficaces y personalizados, que contribuyan a mejorar los resultados de los distintos procesos quirúrgicos y la calidad asistencial.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

-La morfina intratecal constituye un método analgésico eficaz en el control del dolor agudo postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar mayor mediante abordaje VATS.

-Dado el inicio de acción más retardado del efecto analgésico de la morfina intratecal (aproximadamente entre 4 y 6 horas), podría ser conveniente asociarla a una técnica regional con inicio más rápido, como el bloqueo intercostal o el bloqueo del erector espinal.

-La morfina intratecal a dosis bajas (en torno a 200 µg) es un método analgésico seguro, que no se asocia a un aumento del riesgo de depresión respiratoria, ni precoz ni tardía.

- Nuestros hallazgos, junto con la evidencia disponible, respaldan el uso de dosis bajas de morfina intratecal como parte del manejo multimodal del dolor en cirugía VATS y en una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos dentro de los programas ERAS. Esta técnica combina eficacia analgésica, simplicidad, bajo coste y un perfil de seguridad favorable.

-La vigilancia monitorizada de los pacientes que reciben morfina intratecal podría reducirse a 6-8 horas, posibilitando el alta precoz a planta de hospitalización de aquellos pacientes que cumplan los criterios clínicos correspondientes, contribuyendo así a optimizar los recursos hospitalarios.

-En los pacientes candidatos a recibir morfina intratecal como técnica analgésica, es aún más importante realizar una evaluación preoperatoria exhaustiva identificando comorbilidades y anticipando posibles complicaciones.

-La morfina intratecal se asoció a una menor incidencia de dolor crónico en comparación con las series publicadas previamente.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. The Lancet. 1999 May;353(9164):1607–9.

2. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. Science. 1965 Nov 19;150(3699):971–9.

3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020 Sept;161(9):1976–82.

4. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain. 1979 June;6(3):249.

5. Jordan I, Martens R, Birnie KA. Don't tell me, show me: Reactions from those with lived experience to the 2020 revised IASP definition of pain. Paediatr Neonatal Pain. 2021 Sept;3(3):119–22.

6. Vader K, Bostick GP, Carlesso LC, Hunter J, Mesaroli G, Perreault K, et al. The Revised IASP Definition of Pain and Accompanying Notes: Considerations for the Physiotherapy Profession. Physiother Can. 2021 Apr 1;73(2):103–6.

7. Pino RM, Bittner EA, Chitilian HV, Levine WC, Vassallo SA, Massachusetts General Hospital, editors. Handbook of clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital. Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022. 1 p.

8. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011 Mar;152(3):S2–15.

9. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. Cureus [Internet]. 2017 Oct 6 [cited 2022 July 31]; Available from: https://www.cureus.com/articles/9165-neuroanatomy-and-neuropsychology-of-pain

10. Butterworth JF. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. seventh edition. New York: McGraw-Hill LLC; 2022. 1 p. (McGraw-Hill's AccessMedicine).

11. Cullen BF, Stock MC, Ortega Ríos R, editors. Anestesia clínica. 9ª edición. L'Hospitalet de Llobregat: Wolters Kluwer; 2025.

12. Babos MB, Grady B, Wisnoff W, McGhee C. Pathophysiology of pain. Dis Mon. 2013 Oct;59(10):330–58.

13. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet Lond Engl. 2021 May 29;397(10289):2082–97.

14. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative Pain Control. Surg Clin North Am. 2015 Apr;95(2):301–18.

15. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008 Apr 29;70(18):1630–5.

16. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. The Lancet. 2021 May;397(10289):2098–110.

17. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, et al. Assessment of pain. Br J Anaesth. 2008 July;101(1):17–24.

18. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, Holden JE, Wang ZJ, Wilkie DJ. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses. 2012 Mar;13(1):27–51.

19. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez De La Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2018 [cited 2025 Sept 12]; Available from: http://gestoreditorial.resed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_3632.pdf

20. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. Anesthesiol Clin. 2017 June;35(2):e115–43.

21. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. JAMA Surg. 2017 July 1;152(7):691–7.

22. Kehlet H, Dahl JB. The Value of ???Multimodal??? or ???Balanced Analgesia??? in Postoperative Pain Treatment. Anesth Analg. 1993 Nov;77(5):1048???1056.

23. Joshi GP, Kehlet H, PROSPECT Working Group. Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation. Br J Anaesth. 2017 Oct 1;119(4):703–6.

24. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. Br J Surg. 2020 Jan 5;107(2):e70–80.

25. Chou R, Gordon DB, Leon-Casasola OA de, 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 1;17(2):131–57.

26. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. N Engl J Med. 2016 Mar 31;374(13):1253–63.

27. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019 Sept;33(3):259–67.

28. Grass JA. Patient-controlled analgesia. Anesth Analg. 2005 Nov;101(5 Suppl):S44–61.

29. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. Br J Anaesth. 2005 July;95(1):52–8.

30. Mugabure Bujedo B. A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. Pain Res Treat. 2012;2012:612145.

31. Mugabure Bujedo B, González Santos S, Uría Azpiazu A, Torán García L. Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio. Rev Soc Esp Dolor. 2012 Apr;19(2):72–94.

32. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. Anesth Analg. 2005 Nov;101(5 Suppl):S30-43.

33. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019 Sept 1;33(3):259–67.

34. Colibaseanu DT, Osagiede O, Merchea A, Ball CT, Bojaxhi E, Panchamia JK, et al. Randomized clinical trial of liposomal bupivacaine transverse abdominis plane block versus intrathecal analgesia in colorectal surgery. Br J Surg. 2019 May;106(6):692–9.

35. Vijitpavan A, Kittikunakorn N, Komonhirun R. Comparison between intrathecal morphine and intravenous patient control analgesia for pain control after video-assisted thoracoscopic surgery: A pilot randomized controlled study. Koning MV, editor. PLOS ONE. 2022 Apr 6;17(4):e0266324.

36. Kong SK, Onsiong SMK, Chiu WKY, Li MKW. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after elective laparoscopic colorectal surgery. Anaesthesia. 2002 Dec;57(12):1168–73.

37. Xu W, Varghese C, Bissett IP, O'Grady G, Wells CI. Network meta-analysis of local and regional analgesia following colorectal resection. BJS Br J Surg. 2020;107(2):e109–22.

38. El-Boghdadly K, Jack JM, Heaney A, Black ND, Englesakis MF, Kehlet H, et al. Role of regional anesthesia and analgesia in enhanced recovery after colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. Reg Anesth Pain Med. 2022 May;47(5):282–92.

39. Pirie K, Traer E, Finniss D, Myles PS, Riedel B. Current approaches to acute postoperative pain management after major abdominal surgery: a narrative review and future directions. Br J Anaesth. 2022 Sept;129(3):378–93.

40. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CHC, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World J Surg. 2016 Oct;40(10):2425–40.

41. Tang J, Churilov L, Tan CO, Hu R, Pearce B, Cosic L, et al. Intrathecal morphine is associated with reduction in postoperative opioid requirements and improvement in postoperative analgesia in patients undergoing open liver resection. BMC Anesthesiol. 2020 Aug 19;20(1):207.

42. Mugabure Bujedo B. Factores clave que afectan a la biodisponibilidad de los opioides sobre la médula espinal en el manejo del dolor agudo. Rev Soc Esp Dolor. 2019 Dec;26(6):359–67.

43. Bujedo BM. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain. Pain Pract Off J World Inst Pain. 2014 Apr;14(4):350–64.

44. Manual de anestesia y medicina perioperatoria en cirugía torácica. 2ª ed. Majadahonda, Madrid: Ergon; 2016.

45. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, Offord KP, Schroeder DR, Gray DT, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. Anesthesiology. 1996 Sept;85(3):460–7.

46. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth. 1997 May;78(5):606–17.

47. Richardson J, Sabanathan S, Jones J, Shah RD, Cheema S, Mearns AJ. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. Br J Anaesth. 1999 Sept;83(3):387–92.

48. Sertcakacilar G, Tire Y, Kelava M, Nair HK, Lawin-O'Brien ROC, Turan A, et al. Regional anesthesia for thoracic surgery: a narrative review of indications and clinical considerations. J Thorac Dis [Internet]. 2022 Dec [cited 2023 Feb 26];14(12). Available from: https://jtd.amegroups.com/article/view/69822

49. Moreno Balsalobre Ramón. Manual de anestesia y medicina perioperatioria en cirugía torácica. Majadahonda (Madrid) [Spain]: Ergon; 2009.

50. García-Tirado J, Rieger-Reyes C. Suture techniques of the intercostal space in thoracotomy and their relationship with post-thoracotomy pain: a systematic review. Arch Bronconeumol. 2012 Jan;48(1):22–8.

51. Bayman EO, Brennan TJ. Incidence and Severity of Chronic Pain at 3 and 6 Months After Thoracotomy: Meta-Analysis. J Pain. 2014 Sept 1;15(9):887–97.

52. Bayman EO, Parekh KR, Keech J, Selte A, Brennan TJ. A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery. Anesthesiology. 2017 May;126(5):938–51.

53. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 June;17(6):836–44.

54. Kampe S, Geismann B, Weinreich G, Stamatis G, Ebmeyer U, Gerbershagen HJ. The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy—A Prospective Cohort Study. Pain Med. 2016 Sept 20;pnw230.

55. Zhang Y, Zhou R, Hou B, Tang S, Hao J, Gu X, et al. Incidence and risk factors for chronic postsurgical pain following video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective study. BMC Surg. 2022 Mar 2;22(1):76.

56. Wildgaard K, Ringsted TK, Hansen HJ, Petersen RH, Kehlet H. Persistent postsurgical pain after video-assisted thoracic surgery--an observational study. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 May;60(5):650–8.

57. Moreno Balsalobre Ramón. Manual de anestesia y medicina perioperatioria en cirugía torácica. Majadahonda (Madrid) [Spain]: Ergon; 2009.

58. Joshi GP, Van De Velde M, Kehlet H, the PROSPECT Working Group Collaborators. Development of evidence-based recommendations for procedure-specific pain management: PROSPECT methodology. Anaesthesia. 2019 Oct;74(10):1298–304.

59. Feray S, Lubach J, Joshi GP, Bonnet F, Van de Velde M, the PROSPECT Working Group *of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia. 2022;77(3):311–25.

60. Campos JH, Peacher D. Choosing the Best Method for Postoperative Regional Analgesia After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(7):1877–80.

61. Steinthorsdottir KJ, Wildgaard L, Hansen HJ, Petersen RH, Wildgaard K. Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2014 June;45(6):959–66.

62. Finnerty DT, McMahon A, McNamara JR, Hartigan SD, Griffin M, Buggy DJ. Comparing erector spinae plane block with serratus anterior plane block for minimally invasive thoracic surgery: a randomised clinical trial. Br J Anaesth. 2020 Nov;125(5):802–10.

63. Raft J, Richebe P. Anesthesia for thoracic ambulatory surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2019 Dec;32(6):735–42.

64. Moorthy A, Ní Eochagáin A, Dempsey E, Wall V, Marsh H, Murphy T, et al. Postoperative recovery with continuous erector spinae plane block or video-assisted paravertebral block after minimally invasive thoracic surgery: a prospective, randomised controlled trial. Br J Anaesth. 2022 Sept 12;S0007-0912(22)00447-0.

65. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2019 01;55(1):91–115.

66. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. PLoS Med. 2007 Oct 16;4(10):e296.

67. Granell-Gil M, Murcia-Anaya M, Sevilla S, Martínez-Plumed R, Biosca-Pérez E, Cózar-Bernal F, et al. Clinical guide to perioperative management for videothoracoscopy lung resection (Section of Cardiac, Vascular and Thoracic Anesthesia, SEDAR; Spanish Society of Thoracic Surgery, SECT; Spanish Society of Physiotherapy). Rev Esp Anestesiol Reanim. 2021 July 27;S0034-9356(21)00129-8.

68. Hung MH, Chen JS, Cheng YJ. Precise anesthesia in thoracoscopic operations. Curr Opin Anaesthesiol. 2019 Feb 1;32(1):39–43.

69. Umari M, Falini S, Segat M, Zuliani M, Crisman M, Comuzzi L, et al. Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice. J Thorac Dis. 2018 Mar;10(Suppl 4):S542–54.

70. Yeung JHY, Gates S, Naidu BV, Wilson MJA, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 21;2:CD009121.

71. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The Role of Epidural Anesthesia and Analgesia in Surgical Practice. Ann Surg. 2003 Nov;238(5):663–73.

72. Levy BF, Tilney HS, Dowson HMP, Rockall TA. A systematic review of postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. 2010 Jan;12(1):5–15.

73. Sakowska M, Docherty E, Linscott D, Connor S. A change in practice from epidural to intrathecal morphine analgesia for hepato-pancreato-biliary surgery. World J Surg. 2009 Sept;33(9):1802–8.

74. Gustafsson UO, Rockall TA, Wexner S, How KY, Emile S, Marchuk A, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2025. Surgery. 2025 Aug;184:109397.

75. DeSousa KA. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: Current trends. World J Anesthesiol. 2014;3(3):191.

76. Rawal N. Intrathecal opioids for the management of post-operative pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2023 June 1;37(2):123–32.

77. Piccioni F, Ragazzi R. Anesthesia and analgesia: how does the role of anesthetists changes in the ERAS program for VATS lobectomy. J Vis Surg. 2018 Jan 11;4:9–9.

78. Beaussier M, Weickmans H, Parc Y, Delpierre E, Camus Y, Funck-Brentano C, et al. Postoperative analgesia and recovery course after major colorectal surgery in elderly patients: a randomized comparison between intrathecal morphine and intravenous PCA morphine. Reg Anesth Pain Med. 2006 Dec;31(6):531–8.

79. Andrieu G, Roth B, Ousmane L, Castaner M, Petillot P, Vallet B, et al. The efficacy of intrathecal morphine with or without clonidine for postoperative analgesia after radical prostatectomy. Anesth Analg. 2009 June;108(6):1954–7.

80. Koning MV, de Vlieger R, Teunissen AJW, Gan M, Ruijgrok EJ, de Graaff JC, et al. The effect of intrathecal bupivacaine/morphine on quality of recovery in robot-assisted radical prostatectomy: a randomised controlled trial. Anaesthesia. 2020 May;75(5):599–608.

81. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth. 2009 Feb;102(2):156–67.

82. Kadomatsu Y, Mori S, Ueno H, Uchiyama M, Wakai K. Comparison of the analgesic effects of modified continuous intercostal block and paravertebral block under surgeon's direct vision after video-assisted thoracic surgery: a randomized clinical trial. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018 July;66(7):425–31.

83. Patel KM, van Helmond N, Kilzi GM, Patel A, Bowen FW, Shersher DD, et al. Liposomal Bupivacaine Versus Bupivacaine for Intercostal Nerve Blocks in Thoracic Surgery: A Retrospective Analysis. Pain Physician. 2020;23(3):E251–8.

84. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. Anesthesiology. 1993 July;79(1):49–59; discussion 25A.

85. Cohen E. Intrathecal Morphine: The Forgotten Child. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013 June;27(3):413–6.

86. Gonvers E, El-Boghdadly K, Grape S, Albrecht E. Efficacy and safety of intrathecal morphine for analgesia after lower joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. Anaesthesia. 2021 Dec;76(12):1648–58.

87. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Mar;60(3):289–334.

88. Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, Joshi GP, PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure SPEcific Postoperative Pain ManagemenT recommendations. Eur J Anaesthesiol. 2022 Sept 1;39(9):743–57.

89. Chin KJ, McDonnell JG, Carvalho B, Sharkey A, Pawa A, Gadsden J. Essentials of Our Current Understanding: Abdominal Wall Blocks. Reg Anesth Pain Med. 2017;42(2):133–83.

90. Admass BA, Ego BY, Tawye HY, Ahmed SA. Post-operative pulmonary complications after thoracic and upper abdominal procedures at referral hospitals in Amhara region, Ethiopia: a multi-center study. Front Surg [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 8];10. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2023.1177647

91. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, Dilly MP, Provenchere S, Lucet JC, et al. Risk Factors for Postoperative Pneumonia After Cardiac Surgery and Development of a Preoperative Risk Score*. Crit Care Med. 2014 May;42(5):1150.

92. Pitre L, Garbee D, Tipton J, Schiavo J, Pitt A. Effects of preoperative intrathecal morphine on postoperative intravenous morphine dosage: a systematic review protocol. JBI Evid Synth. 2018 Apr;16(4):867–70.

93. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. Cochrane Anaesthesia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 Oct 19 [cited 2022 Mar 15]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012859.pub2

94. Zakaria AS, Santos F, Dragomir A, Tanguay S, Kassouf W, Aprikian AG. Postoperative mortality and complications after radical cystectomy for bladder cancer in Quebec: A population-based analysis during the years 2000–2009. Can Urol Assoc J. 2014;8(7–8):259–67.

95. Petrella F, Spaggiari L. Prolonged air leak after pulmonary lobectomy. J Thorac Dis. 2019 Sept;11(Suppl 15):S1976–8.

ANEXOS

ANEXOS

1. Protocolo del ensayo clínico

https://reec.aemps.es/reec/advsearch?filter=0&eud=2017-001122-17

2. Registro del ensayo clínico
3. Informe del Comité ético investigador (CEIC) del ensayo clínico
4. Informa de la Agencia Española del medicamento y producto sanitario (AEMPS)
5. Consentimiento informado del ensayo clínico
6. Cuadernillo de recogida de datos del ensayo clínico
7. Informe final del ensayo clinico
8. Informe del CEIC del studio retrospective de la morfina intratecal.
9. Memoria del studio retrospective de la morfina intratecal
10. Protocolo de alta precoz de pacientes con morfina intratecal
11. Informe del CEIC del studio ESPB
12. Memoria del eestudio ESPB
13. Consentimiento informado del estudio ESPB
14. Bibliometría

Se puede acceder de manera completa a todos estos documentos con el siguiente enlace.

https://drive.google.com/drive/folders/1PSrh37yU3D9mP51lczIxHh1-Yrbu63oY?usp=drive_link