



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Dolor agudo en procedimientos de cirugía cardiotorácica: tromboendarterectomía pulmonar y trasplante de pulmón

Marc Giménez Milà

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**DOLOR AGUDO EN PROCEDIMIENTOS DE
CIRUGIA CARDIOTORÁCICA:
TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR Y
TRASPLANTE DE PULMÓN**

Marc Giménez Milà

TITULO: DOLOR AGUDO EN PROCEDIMIENTOS DE CIRUGIA CARDIOTORÁCICA:
TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR Y TRASPLANTE DE PULMÓN.

NOMBRE DOCTORANDO: Marc Giménez Milà

DATOS DE FILIACION: Departamento de Anestesiología y Reanimación. Hospital Univer-
sitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona. IDIBELL

DIRECTORES DE TESIS: Prof. Antoni Sabaté Pes, Prof. Sebastià Videla Cés

TUTOR DE TESIS: Prof. Sebastià Videla Cés

LÍNIA DE INVESTIGACIÓN: Neurociencias

ANTONI SABATÉ PES, Profesor agregado permanente de Anestesiología. Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Senior Docente, Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

SEBASTIÁN VIDELA CÉS, Profesor agregado permanente de Farmacología Clínica. Unidad de Farmacología, Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral “DOLOR AGUDO EN PROCEDIMIENTOS DE CIRUGIA CARDIOTORÁCICA: TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR Y TRASPLANTE DE PULMÓN”, presentada por Marc Giménez Milà, ha sido realizada bajo su dirección,

Y tras valorar el trabajo realizado por la aspirante al Título de Doctor,

AUTORIZAN:

Su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Barcelona, 14 de Noviembre del 2020

Agradecimientos

A los que ya no están y a los que vendrán.

Al Prof S Videla quién me ha enseñado, desde mi etapa de residente, el valor de la constancia, la honestidad, el compromiso con el trabajo silencioso pero por encima de todo por transmitirme la pasión por la Recerca.

Al Prof A Sabaté, por ofrecerme su confianza, facilitarme mi adaptación en el servicio y guiarme sobre el contenido y forma que debía tomar este trabajo. Por su paciencia y confianza ciega en los miembros de su servicio de Anestesiología.

A mis maestros del Hospital Clínic de Barcelona que fundamentaron mi formación como Anestesista y de los que me acuerdo demasiado a menudo en mi actividad asistencial. Pedro, Carmen, Puchi, Pepa, MJ i Jordi m'heu aportat molt.

A todos mis Coerres por esos fantásticos 4 años que estuvimos juntos en la Calle Villaroel.

A mis amigos de Cambridge, Kamen, Guillermo, Antonio and Andy. I really had good times with you guys.

A Nadia y su extraordinaria capacidad para hacer feliz a la gente que le rodea.

A mis padres quien me inculcaron los valores y la libertad de pensamiento. Fue relativamente fácil con vuestra ayuda.

A mi hermana, fiel sufridora de mis malos consejos de hermano mayor.

A los de siempre del *Esplai*, por haber estado siempre y deseando que siempre estéis.

y finalmente,

A todos lo pacientes en los que se basan estos estudios.

Índice

1.- Resumen.....	14
2.- Introducción.....	21
2.1. Justificación de la tesis.....	23
2.2. Fisiología de la nocicepción.....	24
2.3. Endarterectomía pulmonar.....	29
2.4. Trasplante de pulmón.....	33
3.- Hipótesis.....	36
4.- Objetivos.....	40
4.1- Objetivo 1.....	42
4.2- Objetivo 2.....	42
4.3- Objetivo 3.....	43
4.4- Objetivo 4.....	43
5.- Publicaciones base de la tesis doctoral	46
5.1- Trabajo 1	48
5.2- Trabajo 2.....	54
5.3- Trabajo 3.....	64
6.- Publicaciones de soporte de la tesis doctoral.....	73
6.1- Trabajo 4.....	75
6.2- Trabajo 5.....	80

7.- Resultados y discusión.....	91
7.1-Discusión.....	93
7.2- Limitaciones.....	107
7.3.- Trabajos futuros de la línea de investigación.....	108
8.- Conclusiones.....	111
9.- Bibliografía.....	115
10.- Anexo.....	126
10.1- Abreviaciones.....	128
10.2- Índice de figuras.....	129

1. Resumen

1.1 Introducción

Una parte importante de la práctica diaria de un anestesiólogo incluye la prevención y tratamiento del dolor que acontece durante el acto quirúrgico. Factores moduladores del dolor inherentes en la cirugía cardiorácica como la hipotermia, la administración de corticoides o el uso de la circulación extracorpórea pueden impactar en los requerimientos analgésicos de nuestros pacientes. Escasas son las evidencias científicas sobre los requerimientos analgésicos para el control del dolor agudo durante el acto quirúrgico y el postoperatorio inmediato en procedimientos de cirugía torácica como la endarterectomía pulmonar y el trasplante de pulmón.

1.2 Hipótesis

1.- Los pacientes con hipertensión tromboembólica crónica sometidos a endarterectomía pulmonar con parada circulatoria hipotérmica requieren una menor analgesia en el postoperatorio inmediato que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular.

2.- El acceso quirúrgico empleado en el trasplante pulmonar impacta en la intensidad del dolor postoperatorio inmediato, y en otras variables clínicas como la hemorragia en el postoperatorio, la duración de ventilación mecánica postoperatoria y la estancia en unidad de cuidados críticos.

1.3 Objetivos

1.- Caracterizar el abordaje perioperatorio del dolor en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sometidos a endarterectomía pulmonar mediante la recogida de los fármacos analgésicos administrados durante el acto quirúrgico y en el

postoperatorio inmediato, y la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato (trabajo 1 y 2).

2. Caracterizar el abordaje perioperatorio del dolor en pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular mediante la recogida de los fármacos analgésicos administrados durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio inmediato, y la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato (trabajo 1).

3.- Analizar el impacto que tienen las técnicas quirúrgicas usadas en el trasplante pulmonar (toracotomía, esternotomía y clamshell) y la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en unidad de críticos y el sangrado postoperatorio (trabajo 3).

4.- Estudiar las distintas escalas para la medición de la intensidad del dolor agudo postoperatorio y crónico (trabajo 1,3,4 y 5).

1.4 Resultados y discusión

1. Los pacientes con hipertensión tromboembólica crónica sometidos a endarterectomía pulmonar con parada circulatoria hipotérmica requieren una menor cantidad de opioides durante el acto quirúrgico y una menor cantidad de analgesia en el postoperatorio inmediato en comparación a los pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular. Ambos grupos de pacientes presentaron un buen control del dolor agudo en el postoperatorio inmediato.

2. Entre las distintas técnicas quirúrgicas estudiadas en el trasplante pulmonar, los pacientes a los que se les practicó una toracotomía presentaron un mayor dolor postoperatorio inmediato, una menor hemorragia postoperatoria, una menor duración de ventilación

mecánica y una menor estancia hospitalaria en la unidad de cuidados de críticos en comparación a los pacientes que se les practicó esternotomía o clamshell.

3. Existen aparte de la escala categórica usada en los estudios 1 y 3 otras herramientas de medición de la intensidad de dolor como EVA y NPRS útil en otros escenarios clínicos (trabajos 4 y 5).

1.5 Conclusiones

- 1- Los requerimientos analgésicos en pacientes intervenidos de tromboendarterectomía pulmonar con parada circulatoria hipotérmica son menores que en cirugía cardíaca valvular.
- 2- Los pacientes intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar recibieron corticoides intraoperatorios, cuya influencia pudo ser determinante en la reducción de los requerimientos analgésicos.
- 3- La vía de acceso quirúrgica en el trasplante de pulmón por toracotomía presenta un mayor dolor agudo en el postoperatorio inmediato.
- 4- La vía de acceso quirúrgica en el trasplante de pulmón por toracotomía se acompaña de mejores resultados respecto a la hemorragia postoperatoria, la duración de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria en la UCI.
5. El trasplante unipulmonar se asoció con estancias en UCI más cortas.
6. La técnica analgésica no mostró ser un factor relacionado con la estancia en la UCI.
- 7- La analgesia epidural favorece un control del dolor en casos en que la administración de opioides sea insuficiente, no siendo necesario su colocación sistemática en todos los pacientes sometidos a trasplante de pulmón.

8- La escala categórica verbal de 0 a 3 de medición de la intensidad de dolor, utilizada en las cirugías de tromboendarterectomía pulmonar y trasplante pulmonar, permite una valoración rápida y continua del dolor agudo postoperatorio inmediato en este tipo de cirugías.

2. Introducción

2.1. Justificación de la tesis

Durante mi formación como médico especialista en Anestesiología me interesé por la Anestesiología cardiovascular y torácica. Fue así, como en enero del 2014 tuve la posibilidad de pasar 2 meses en un Hospital en Reino Unido dedicado en exclusiva a la cirugía cardiotorácica. Oportunidad que nunca podré agradecer lo suficiente al Hospital Clínic de Barcelona, ya que me permitió ver otro sistema sanitario, involucrarme en procedimientos para mí nunca vistos como el trasplante de pulmón o el soporte extracorpóreo respiratorio y circulatorio (ECMO) y optar a una plaza de Clinical Fellow. Así que mudanza, maletas, despedidas y nueva vida pasada por agua un 80% del tiempo. Pero nunca llovió para siempre y progresivamente fueron entendiendo mi precario Inglés hasta el punto que un buen día el Dr K Valchanov (responsable de la unidad de dolor) me confió un proyecto de investigación clínica sobre el dolor agudo en pacientes sometidos a tromboendarterectomía pulmonar (EP) debido a la ausencia de estudios analizando el abordaje analgésico de pacientes operados de EP. Fuimos capaces de ejecutar todo el proceso de investigación con la inestimable ayuda de mi codirector de tesis Profesor S. Videla y finalmente los resultados fueron publicados.

Satisfechos con los resultados, diseñamos otro estudio. Esta vez relacionado con dolor en trasplante pulmonar llevándolo a cabo con el mismo grupo de investigación. Gracias a la confianza del Profesor A. Sabaté, mi otro codirector de tesis, emprendí el viaje de regreso a Barcelona. En el Hospital Universitario de Bellvitge terminamos el último proyecto de investigación sobre los requerimientos analgésicos para el control del dolor agudo durante el acto quirúrgico y el postoperatorio inmediato de trasplante de pulmón. Creía conveniente esta previa introducción para entender el nacimiento, crecimiento y consolidación de esta tesis doctoral.

2.2- Fisiología de la nocicepción

La descripción de las estructuras encargadas de la transmisión e inhibición del estímulo nociceptivo han permitido a los anestesiólogos obtener conocimientos útiles para ofrecer un mejor tratamiento del dolor agudo postoperatorio (1,2).

La transmisión del estímulo nociceptivo se inicia en la periferia llegando hasta el CórTEX cerebral parietal vehiculizada por 3 neuronas interconectadas (3,4). Se conocen cómo neuronas de primer orden aquellas células localizadas en el ganglio de la raíz dorsal y con axón bifurcado; uno hacia los tejido periféricos con nociceptores en sus extremos y otro hacia el asta posterior de la médula espinal a cada nivel cervical, torácico, lumbar y sacro. Asimismo, algunas pocas fibras nerviosas no mielinizadas (fibras C) entran a la médula espinal a través de la raíz anterior medular (Figura 1) (2).

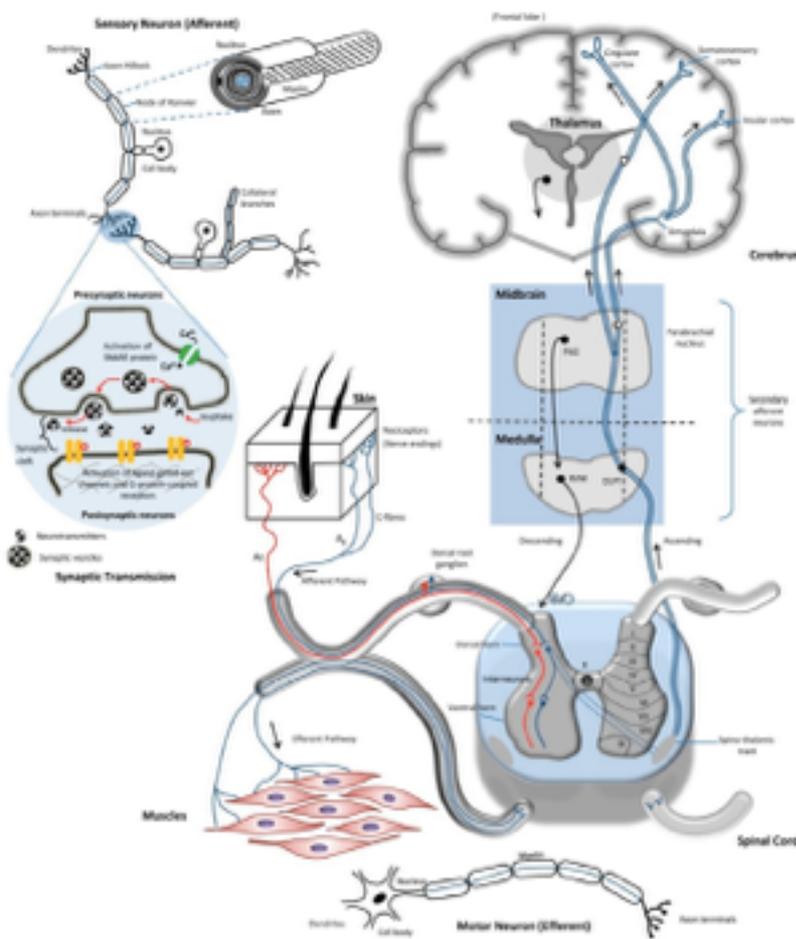


Figura 1: Vías de transmisión del dolor con la vía ascendente y descendente moduladora (2).

Los nociceptores transmiten a través de dos fibras nerviosas llamadas A δ y C, la primera encargada de provocar un dolor rápido (corta latencia) y bien localizado mientras que las segundas fibras son responsables de un dolor más sordo y de inicio más tardío. Se describen varios tipos de nociceptores como son los mecanoreceptores, silenciosos que sólo responden en caso de inflamación y los mecanotérmicos que responden a temperaturas extremas presión excesiva y a determinadas sustancias químicas (histamina, bradiquinina, serotonina, potasio). Los nociceptores se encuentran en la piel, tejidos musculares y óseos, así como estructuras viscerales como el corazón, pulmones. Mención especial requiere el cerebro, el cual carece de nociceptores viscerales, pero no así sus meninges; consideración que explica el hecho que algunos procedimientos neuroquirúrgicos tengan lugar con el paciente despierto y comunicándose con el equipo médico (5).

Así pues, una lesión tisular producirá un potencial de acción en la neurona de primer orden y seguidamente hará sinapsis con una neurona de segundo orden en la asta dorsal de la médula espinal ipsilateral además de hacer sinapsis con otras interneuronas, neuronas del asta anterior motora y neuronas del sistema nervioso simpático.

El asta dorsal de la médula espinal se clasifica en 6 zonas también conocidas como láminas de Rexed. Las fibras A δ harán sinapsis preferentemente en la lámina I y V mientras que las C en las láminas I y II también llamada sustancia gelatinosa. Esta zona es relevante porque es un sitio de acción de los opioides (3).

Los axones de la neurona de segundo orden cruzarán la línea media de la médula espinal para formar el haz espinotalámico (4) a nivel contralateral hasta hacer sinapsis en tálamo (núcleo posterolateral ventral y tálamo medial) pero también en la Formación reticular, núcleos del rafe y sustancia gris periacueductal. El haz espinotalámico viaja en posición an-

terolateral de la sustancia blanca de la médula espinal y se divide en haz espinotalámico anterior y lateral. Las sinapsis con la formación reticular intervienen en la respuesta de alerta ante el estímulo nociceptivo y las sinapsis con el tálamo medial con el componente emocional del dolor.

Las neuronas de tercer orden viajarán desde los núcleos del tálamo lateral hasta el córtex parietal en una distribución topográfica conocida como el homúnculo sensitivo.

Para mayor complejidad a estas vías cabría añadir las denominadas vías moduladoras inhibiendo o incrementando el estímulo nociceptivo a nivel periférico, espinal y supraespinal. La sensibilización periférica se lleva a cabo por sustancias como histamina, Prostaglandina E2. Tanto los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como los corticoides actuarían inhibiendo la enzima ciclo-oxigenasa y fosfolipasa A2 respectivamente y así inhibiendo la producción de prostaglandinas. La sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, formación reticular (ambos núcleos secretores de noradrenalina) y núcleos del rafe (núcleos serotoninérgicos) envían fibras nerviosas al asta dorsal de la médula espinal haciendo sinapsis con las neuronas aferentes de primer y segundo orden a través de receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y opioides (Figura 2).

Se establecen, de este modo, multitud de dianas terapéuticas donde poder actuar terapéuticamente dando lugar al nacimiento del concepto de **analgesia multimodal** (6). A finales de los 90 se desarrollaron trabajos para confirmar el beneficio de la administración de ciertos analgésicos previo a la agresión quirúrgica; la llamada **analgesia preventiva**.

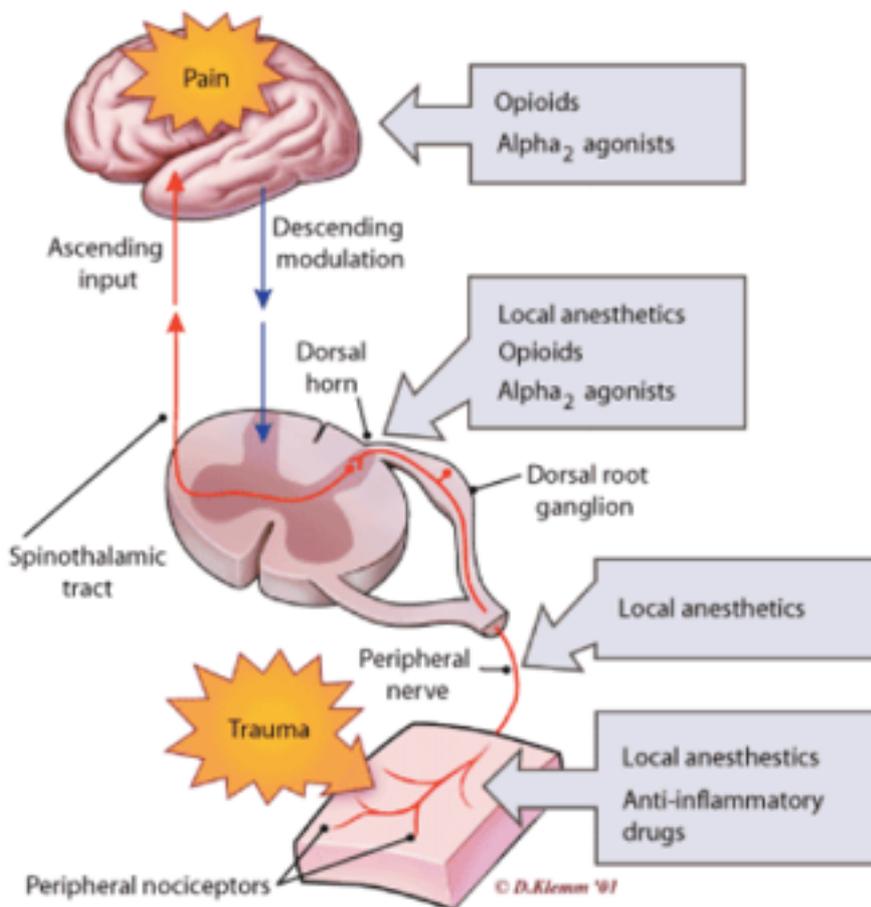


Figura 2: Dianas de actuación de fármacos analgésicos usados en la práctica clínica.

La administración de gabapentina y la instauración de analgesia epidural preoperatoria son algunos ejemplos (7). Con resultados controvertidos y sin haber demostrado disminuir los requerimientos analgésicos postoperatorios.

Algunos de los factores moduladores del dolor como los corticoides (8), la instauración de hipotermia profunda (9,10) están presentes durante el desarrollo de ciertos procedimientos de cirugía cardiotorácica como la tromboendarterectomía pulmonar (EP) i el trasplante de pulmón aunque nunca se han estudiado detenidamente.

El tratamiento del dolor agudo postoperatorio en cirugía cardíaca se debe tener en cuenta minimizar la aparición de complicaciones cardiovasculares como isquemia miocárdica, hipertensión arterial y arritmias. Asimismo, minimizar el riesgo de neumonía, atelectasias para favorecer una extubación traqueal precoz (11,12). Por otro lado, existen datos que relacionan, entre otros factores, un mal control del dolor agudo (13,14) y dolor preoperatorio (15) con la aparición de dolor crónico después de cirugía torácica. El desarrollo de dolor crónico postoperatorio se asocia con unas profundas implicaciones de salud y socio-económicas (14). Antes de los trabajos del grupo del que forma parte el doctorando no había ningún estudio de dolor agudo después de EP y solamente pequeñas series de pacientes intervenidos de trasplante de pulmón (16).

2.3. Tromboendarterectomía pulmonar

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH) es una enfermedad con una baja incidencia (5000 nuevos casos anuales en EEUU) debido a la presencia crónica de coágulos en las arterias pulmonares (17). Es una de las 5 causas definidas de hipertensión pulmonar (Grup IV clasificación OMS) (18).

Tabla 1: Clasificación de la hipertensión pulmonar de la Organización mundial de la Salud (15)

Grupo 1	Hipertensión arterial pulmonar
Grupo 2	Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad en corazón izquierdo
Grupo 3	Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia
Grupo 4	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Grupo 5	Multifactorial

A lo largo de los años, sin un diagnóstico y tratamiento dirigido, la hipertensión pulmonar puede causar una sobrecarga de presión al ventrículo derecho con posibilidad de evolucionar a insuficiencia ventricular derecha y muerte súbita. El tratamiento de elección es la tromboendarterectomía pulmonar donde se reestablece el flujo circulatorio normal a través de la Arteria pulmonar previa extracción de endotelio vascular y material trombótico de las zonas obstruidas (figura 3). A pesar de la complejidad del procedimiento y la gravedad de la enfermedad de estos pacientes, en centros seleccionados se ha descrito una baja mortalidad intra-procedimiento, así como una supervivencia del 95% a 1 año con una mejoría sintomática a los 6 meses hasta clases funcionales I y II NYHA (New York Heart Association) en un 95% de los pacientes (19).



Figura 3: Material extraído de 36 enfermos sometidos a endarterectomía pulmonar(16)

Debido a la baja incidencia de la enfermedad, hay pocos centros que ofrezcan este tratamiento quirúrgico, el cual requiere un abordaje perioperatorio complejo que incluye consideraciones a nivel i) hemodinámico con riesgo de fallo de ventrículo derecho, ii) respiratorio por riesgo de hemorragia pulmonar y edema post-reperusión, iii) hemostático por la inherente trombofilia de estos pacientes pero también de sangrado por la coagulopatía inducida por la circulación extracorpórea (CEC) y la hipotermia y iv) neurológico debido a isquemia o hematomas subdurales 20,21).

Para una tromboendarterectomía completa, se requiere una parada circulatoria que se puede acompañar o no de perfusión anterógrada a los troncos arteriales cerebrales (22). Este hecho implica la necesidad de instaurar un seguimiento de medidas de neuroprotección

cómo son la hipotermia profunda de hasta 19°C y la administración de altas dosis de glucocorticoides.

Los cuidados postoperatorios de estos enfermos en la Unidad de cuidados críticos (UCI) cobran una relevancia importante, con los mismas directrices que durante el intraoperatorio como por ejemplo la protección de la perfusión del ventrículo derecho mediante el control de la presión en la arteria pulmonar, pero con el objetivo inverso de iniciar un weaning respiratorio y progresiva retirada de la sedoanalgesia. Proveer una buena analgesia es clave para proceder a la retirada de la ventilación mecánica. No obstante, se debe tener en cuenta que una inadecuada analgesia es causa reconocida de hipertensión pulmonar y una excesiva sedación puede inducir depresión respiratoria con la consecuente hipercapnia que empeorará la hipertensión pulmonar.

No se conoce si todas estas profundas disrupciones de la homeostasis se traducen en una distinta transmisión nociceptiva y, por ende, en requerimientos analgésicos postoperatorios. Asimismo, faltan evidencias y guías de práctica clínica (revisiones) que ayuden en el manejo perioperatorio de pacientes con hipertensión pulmonar que se someten a tromboendarterectomía pulmonar.

2.4. Trasplante de pulmón

El Trasplante de pulmón es actualmente el tratamiento de elección en algunos enfermos con insuficiencia respiratoria grave. Las indicaciones más frecuentes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística y la hipertensión pulmonar (23,24).

Debido a la falta crónica de órganos para llevar a cabo el trasplante, junto con la elevada morbi-mortalidad asociada al propio trasplante de pulmón, se hace necesaria la selección cuidadosa del paciente. La supervivencia descrita al año del trasplante de pulmón está alrededor del 85% y del 60% a los 5 años con una supervivencia mediana de 6.8 años (25).

En la tabla 2 se muestran las contraindicaciones absolutas y relativas.

Contraindicaciones absolutas

Ventilación mecánica

Reflujo gastroesofágico severo con dilatación esofágica

Deformación pared torácica o espinal

Falta de soporte social consistente

Falta de cumplimiento terapéutico

Enfermedad psiquiátrica intratable

Adicción a sustancias de abuso

Enfermedad intratable a un segundo órgano (a no ser que se considere trasplante combinado)

Infección extra-pulmonar incurable

Cáncer activo (excepción de carcinoma basocelular y escamoso de piel)

Cualquier otra enfermedad con pronóstico <5 años

Contraindicaciones relativas

>65 edad en trasplante pulmonar unilateral

>60 años en trasplante pulmonar bilateral

Limitación funcional severa con pobre potencial de rehabilitación

Colonización con bacterias, hongos o micobacterias altamente resistentes o virulentas

IMC >30 o ICM <18

Osteoporosis severa con T-score <-3.5

Terapia con corticoesteroides >15 mg/día

Tabla 2: Contraindicaciones absolutas y relativas para el trasplante de pulmón

El procedimiento se puede ejecutar a través de tres accesos quirúrgicos como son la **esternotomía**, la **toracotomía** y un acceso subxifoidea llamado '**clamshell**'. La elección se fundamenta con criterios del paciente (presencia de bandas fibrosas, hipertensión pulmonar) y también con criterios de predilección técnica del cirujano. Asimismo el procedimiento se puede realizar bajo el soporte de la ventilación unipulmonar o con soporte circulatorio basado en CEC o en ECMO (oxigenación extracorpórea con membrana. A pesar de las diferentes variantes, todas las técnicas compartirán la necesidad de realización de las mismas anastomosis; que en el trasplante bipulmonar serán anastomosis de los dos bronquios, de la arteria pulmonar derecha e izquierda y de las 4 venas pulmonares.

Las prioridades más relevantes en el cuidado de estos enfermos durante el período perioperatorio son 1) el control del dolor agudo, 2) la extubación precoz, 3) la nutrición, 4) la inmunosupresión y 5) el abordaje hemodinámico y de fluidos. Como parte del protocolo de

inmunosupresión, los pacientes reciben dosis altas de glucocorticoides durante la inducción anestésica.

Los beneficios de un buen control del dolor permitirán una extubación temprana reduciendo el tiempo de ventilación mecánica y, así, disminuir las complicaciones respiratorias y la aparición de miopatía del enfermo crítico (26).

Las evidencias científicas sobre la mejor técnica analgésica en este tipo de pacientes son escasas. Trabajos basados en una cohorte con un reducido número de pacientes estudiados, parecen apuntar un beneficio en el control del dolor agudo postoperatorio en relación con las técnicas locorreregionales (16), no exentas de complicaciones como el hematoma espinal favorecido por la coagulopatía descrita en algunos pacientes sometidos a trasplante de pulmón. Es importante también comentar la posible relación de la técnica analgésica con otras variables de resultado aparte de la intensidad del dolor como pueden ser la duración de la ventilación mecánica y estancia hospitalaria y en unidad de UCI.

3. Hipótesis

Esta tesis doctoral se basa en dos hipótesis vinculadas al dolor perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica. Concretamente en dos procedimientos específicos de la cirugía cardiotorácica: la endarterectomía pulmonar y el trasplante de pulmón.

Escasa es la información científica disponible sobre el dolor perioperatorio en cirugía cardiotorácica y su impacto sobre la evolución post-quirúrgica. De hecho, es plausible que el dolor causado por el acto quirúrgico esté relacionado con un mayor tiempo de ventilación mecánica postoperatoria y un mayor tiempo de estancia en unidad de cuidados críticos. Por tanto, puede ayudar al médico a cargo a establecer el mejor manejo analgésico y, en consecuencia, a mejorar la evolución del postoperatorio de estos pacientes.

Hipótesis 1: Los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sometidos a endarterectomía pulmonar con parada circulatoria hipotérmica requieren una menor analgesia en el postoperatorio inmediato que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular.

Hipótesis 2: El acceso quirúrgico empleado en el trasplante pulmonar impacta en la intensidad del dolor postoperatorio inmediato, y en otras variables clínicas como la hemorragia en el postoperatorio, la duración de ventilación mecánica postoperatoria y la estancia en unidad de cuidados críticos.

4- Objetivos

4.1- Objetivo 1.- Caracterizar el abordaje perioperatorio del dolor en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sometidos a endarterectomía pulmonar mediante la recogida de los fármacos analgésicos administrados durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio inmediato además de la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato.

Trabajo 1: Giménez-Milà M, Videla S, Jenkins D, Klein AA, Gerrard C, Jacinta N, Valchanov K. **Acute Pain and Analgesic Requirements After Pulmonary Endarterectomy With Deep Hypothermic Circulatory Arrest.** J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 ; 30(4):993-6. 2.9 CiteScore 2.258 Impact Factor. Q2 SJR 2019 (referencia 27)

Trabajo 2: Ng O, Giménez-Milà M, Jenkins D, Vuylsteke A. **Perioperative Management of Pulmonary Endarterectomy-Perspective from the UK National Health Service.** J Cardiothorac Vasc Anesth 2019;33(11):3101-3109. 2.9 CiteScore 2.258 Impact Factor. Q2 SJR 2019. (referencia 28)

4.2- Objetivo 2.- Caracterizar el abordaje perioperatorio del dolor en pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular mediante la recogida de los fármacos analgésicos administrados durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio inmediato, además de la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato.

Trabajo 1: Giménez-Milà M, Videla S, Jenkins D, Klein AA, Gerrard C, Jacinta N, Valchanov K. **Acute Pain and Analgesic Requirements After Pulmonary Endarterectomy With Deep Hypothermic Circulatory Arrest.** J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 ; 30(4):993-6. 2.9 CiteScore 2.258 Impact Factor. Q2 SJR

4.3- Objetivo 3.- Analizar el impacto que tienen las técnicas quirúrgicas usadas en el trasplante pulmonar (toracotomía, esternotomía y clamshell) y la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en unidad de críticos y el sangrado postoperatorio.

Trabajo 3: M Giménez-Milà, S Videla, N Pallarés, A Sabaté, Jasvir Parmar, P Catarino, W Tosh, MU Rafiq, J Nalpon, K Valchanov. **Impact of surgical technique and analgesia on clinical outcomes after lung transplantation: A strobe-compliant Cohort Study.** Medicine. DOI: 10.1097/MD.00000000000022427 Q2 0.64 SJR (referencia 29)

4.4- Objetivo 4.- Estudiar las distintas escalas para la medición de la intensidad del dolor agudo postoperatorio y crónico.

Trabajo 1: Giménez-Milà M, Videla S, Jenkins D, Klein AA, Gerrard C, Jacinta N, Valchanov K. **Acute Pain and Analgesic Requirements After Pulmonary Endarterectomy With Deep Hypothermic Circulatory Arrest.** J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 ; 30(4):993-6. 2.9 CiteScore 2.258 Impact Factor. Q2 SJR

Trabajo 3: M Giménez-Milà, S Videla, N Pallarés, A Sabaté, Jasvir Parmar, P Catarino, W Tosh, MU Rafiq, J Nalpon, K Valchanov. **Impact of surgical technique and analgesia on clinical outcomes after lung transplantation: A strobe-compliant Cohort Study.** Medicine. DOI: 10.1097/MD.00000000000022427 .

Trabajo 4: Marc Giménez-Milà, Carme Busquets, Antonio Ojeda, Adela Faulí, Luis Alfonso Moreno, Sebastian Videla. **Neuropathic Pain with Features of Complex Regional Syndrome in the Upper Extremity after Herpes Zoster.** Pain practice 2014;14(2): 158-61. CiteScore 2.350 Impact Factor. Q1 SJR 2019 (referencia 30)

Trabajo 5: Marc Giménez-Milà, Sebastián Videla, Marco-Antonio Navarro, Adela Faulí, Antonio Ojeda, Ana Bogdanovich , Luis-Alfonso Moreno, Clara Hernández-Cera, Carme Busquets. **Assessment of the feasibility of high-concentration capsaicin patches in the pain unit of a tertiary hospital for a population of mixed refractory peripheral neuropathic pain syndromes in non-diabetic patients.** BMC anesthesiol 2014 15;14:120. CiteScore 2.258 Impact Factor. Q2 SJR 2019 (referencia 31)

5. Publicaciones base de la tesis

doctoral

5.1- TRABAJO 1: Giménez-Milà M, Videla S, Jenkins D, Klein AA, Gerrard C, Jacinta N, Valchanov K. **Acute Pain and Analgesic Requirements After Pulmonary Endarterectomy With Deep Hypothermic Circulatory Arrest.** J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30(4):993-6.

Dolor agudo y requerimientos analgésicos después de endarterectomía pulmonar con parada circulatoria e hipotermia profunda.

Resumen

Objetivos: *Valorar* la intensidad del dolor postoperatorio y los requerimientos analgésicos en el período postoperatorio de pacientes sometidos a esternotomía para realización de endarterectomía pulmonar con parada circulatoria hipotérmica profunda

Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo

Enclavamiento: Estudio unicéntrico hospitalario

Participantes: Pacientes mayores de 18 años sometidos a esternotomía para cirugía cardíaca de agosto de 2012 a agosto 2014

Intervenciones: Sin modificaciones de la práctica clínica habitual

Mediciones y hallazgos principales: Se recogió información sobre la administración intraoperatoria de opioides y corticoesteroides durante la intervención quirúrgica, la intensidad de dolor y la administración de fármacos analgésicos en las primeras 48 horas de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y la derivación a unidad de dolor crónico. El dolor postoperatorio fue evaluado con una escala categórica verbal desde no dolor (0) a dolor severo (3), escala usada rutinariamente en la UCI.

Un total de 200 pacientes consecutivos que se sometieron a endarterectomía pulmonar (grupo PEA) fueron incluidos en el estudio. Ningún paciente del grupo PEA recibió morfina

durante la cirugía. En el grupo PEA, la media (desviación estándar) de intensidad de dolor postoperatorio fue 0.3 (0.54). En el postoperatorio, se administró morfina a un 39% de pacientes. Ningún paciente del grupo PEA fue referido a la unidad de dolor crónico.

Conclusiones: Los requerimientos analgésicos y la intensidad del dolor de pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar con parada circulatoria hipotérmica profunda parecen ser bajos.

5.2 TRABAJO 2: Ng O, Giménez-Milà M, Jenkins D, Vuylsteke A. **Perioperative Management of Pulmonary Endarterectomy-Perspective from the UK National Health Service.** J Cardiothorac Vasc Anesth 2019;33(11):3101-3109.

Abordaje perioperatorio para endarterectomía pulmonar-Perspectiva desde el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.

Artículo de revisión sin resumen

5.3. TRABAJO 3: Giménez-Milà M, Videla S, Pallarés N, Sabaté A, Parmar J, Catarino P, Tosh W, Rafiq MU, Nalpon J, Valchanov K. **Impact of surgical technique and analgesia on clinical outcomes after lung transplantation: A STROBE-compliant cohort study.** *Medicine* 2020;99:46(e22427). DOI: 10.1097/MD.00000000000022427

Impacto de la técnica quirúrgica y analgésica en los resultados del trasplante de pulmón: Estudio de cohorte según las directrices para la comunicación de estudios observacionales STROBE.

Resumen

Introducción: Existe escasa información sobre el impacto de la incisión quirúrgica y la analgesia perioperatorios.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo acorde a las directrices de STROBE en pacientes sometidos a trasplante de pulmón entre julio de 2007 y agosto 2017. Se recogió la siguiente información: género, edad, indicación del trasplante de pulmón y los tres tipos de acceso quirúrgico (toracotomía, esternotomía y clamshell), así como las dos técnicas analgésicas usadas en el postoperatorio: epidural y opioides endovenosos. Se analizó la intensidad de dolor, la hemorragia postoperatoria en las primeras 24 horas, la duración (tiempo) de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria en la UCI.

Resultados: 341 pacientes fueron identificados. La toracotomía se asoció a una mayor intensidad de dolor respecto a la esternotomía (OR 1.66, IC95%: 1.01;2.74, p: 0.045). No se encontraron respecto a la intensidad de dolor entre la esternotomía y el clamshell. La mediana de pérdida de sangre en los pacientes del grupo toracotomía fue 500 mL [325;818],

mientras que en ellos grupos de esternotomía y clamshell fue de 800 mL [IQR: 500; 1238], $p < 0.001$. La mediana [IQR] de la duración de la ventilación mecánica en los grupos toracotomía, esternotomía y clamshell fue de 19 [11; 37] horas, 34 [IQR 16; 57.5] horas and 27 [IQR 15; 50.5] horas, respectivamente. Los pacientes con toracotomía fueron dados de alta antes de la UCI ($p < 0.001$).

Conclusiones: La toracotomía produce menos hemorragia postoperatoria, una menor duración de la ventilación mecánica y de la estancia hospitalaria en la UCI, pero una mayor intensidad de dolor y de necesidades de analgesia epidural postquirúrgica.

6. Publicaciones de soporte de la tesis

Trabajo 4: Giménez-Milà M, Busquets C, Ojeda A, Faulí A, Moreno LA, Videla S. Neuro-pathic Pain with features of Complex Regional Syndrome in the Upper Extremity after Herpes Zoster. Pain Pract. 2014; 14(2):158-61

Dolor neuropático con características de síndrome de dolor regional complejo en la extremidad superior después de Herpes Zoster

Resumen

Reportamos un caso de una mujer de 73 años quien desarrolló un insoportable dolor neuropático después un episodio de herpes zóster. El dolor persistió y no se podía controlar a pesar de la analgesia multimodal. Se le diagnosticó neuralgia postherpética, mielitis y síndrome de dolor regional complejo durante la evolución de su dolor neuropático. Este dolor neuropático complejo fue resuelto después de un bloqueo ganglionar simpático.

Trabajo 5: Marc Giménez-Milà, Sebastián Videla, Marco-Antonio Navarro, Adela Faulí, Antonio Ojeda, Ana Bogdanovich , Luis-Alfonso Moreno, Clara Hernández-Cera, Carme Busquets. **Assessment of the feasibility of high-concentration capsaicin patches in the pain unit of a tertiary hospital for a population of mixed refractory peripheral neuropathic pain syndromes in non-diabetic patients.** BMC Anesthesiol. 2014 15;14:120.

Valoración de la factibilidad de parches de alta concentración de capsaicina en una unidad de dolor crónico de un hospital terciario para una población con síndrome neuropático refractario periférico mixto en pacientes no diabéticos

Resumen

Introducción: Los parches con una alta concentración de capsaicina (Qutenza®) han sido lanzados al mercado para el tratamiento del dolor neuropático periférico. Es necesario un mínimo de infraestructura y habilidades para su aplicación. Nuestro objetivo fue valorar la factibilidad del tratamiento con parches de alta concentración de capsaicina en la práctica clínica en distintos síndromes de dolor periférico neuropático en pacientes no diabéticos.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo, unicéntrico de pacientes adultos no respondedores a tratamiento analgésico multimodal atendidos en la unidad de dolor de un hospital terciario. La factibilidad se midió mediante el número de pacientes visitados en la unidad de dolor en el día que se aplicaba el parche a un paciente y el tiempo empleado en su aplicación.

Resultados: Entre octubre 2010 y septiembre 2011, se reclutamos 20 pacientes no diabéticos (7 hombres y 13 mujeres) con una mediana (rango) de 60 (33-88) años y se les trató con una única aplicación del parche de capsaicina. La mediana (rango) de pacientes monitorizados por día en la unidad del dolor no se modificó cuando el parche fue aplicado [27

(26–29)] comparado cuando éste no fue aplicado [28 (26–30)]. La mediana (rango) de tiempo total para determinar el área dolorosa fue 9 (6-15) minutos y la aplicación del parche fue 60 (58-65) minutos. No se observaron reacciones adversas importantes.

Conclusión: El tratamiento con el parche de altas concentraciones de capsaicina fue factible en nuestra unidad de dolor crónico en una población con dolor neuropático refractario. La rutina de la unidad no se vio afectada por su uso.

Addendum

- Los resultados del **trabajo 1** fueron presentados como póster en el congreso internacional NWAC en Vancouver (Canadá) en mayo 2015. M Giménez-Milà, C Gerrard, D Jenkins, K Valchanov. **Acute postoperative pain after pulmonary endarterectomy.**
- El **trabajo 1** fue ganador del Premio Fernando Vidal de la Sociedad Catalana de Dolor del año 2016.
- Los resultados del **trabajo 5** fueron presentados en el congreso anual de la sociedad española de dolor celebrado en Barcelona 2012. M. Giménez-Milà, Busquets C, Faulí A, Moreno LA, Navarro M, Videla S. **EFFECTIVIDAD DE LOS PARCHES DE CAPSAICINA AL 8% EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO EN ADULTOS NO DIABÉTICOS NO RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO ANALGÉSICO MULTIMODAL. ESTUDIO PROSPECTIVO**

7- Resultados y discusión

7.1- Resultados y discusión

Los artículos presentados en esta tesis doctoral aportan evidencias actualizadas sobre el dolor perioperatorio en procedimientos específicos de cirugía cardiotorácica: tromboendarterectomía pulmonar y trasplante de pulmón.

Es importante comentar que los **trabajos 1** (*Acute Pain and Analgesic Requirements After Pulmonary Endarterectomy With Deep Hypothermic Circulatory Arrest. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016*) y **3** (*Impact of Surgical Technique and Analgesia on Clinical Outcomes after Lung Transplantation: A Strobe-Compliant Cohort Study. Medicine. 2020*), publicaciones base de esta tesis doctoral, están basados en la práctica clínica diaria del Papworth Hospital-Cambridge, Reino Unido, es decir, siguen en todo momento sus guías de práctica clínica. La descripción de los resultados más relevantes queda expuesta a continuación.

En el **primer estudio** de esta tesis doctoral, llevado a cabo en pacientes intervenidos de tromboendarterectomía pulmonar (cirugía cardiotorácica que conlleva una esternotomía) se incluyó a 200 pacientes (grupo EP). Desde la perspectiva de la analgesia, todos ellos recibieron intraoperatoriamente 1000 mcg de fentanilo así como 1 g de metilprednisona; y el régimen analgésico postoperatorio usado en la unidad de críticos se basó en paracetamol como primer escalón, codeína o tramadol como segundo escalón y morfina como tercer escalón ya fuera por vía oral o por infusión endovenosa.

La intensidad del dolor se estudió en base a la escala categórica de 0 a 3- no dolor (0), dolor leve (1), dolor moderado (2) y dolor grave (3). Se recogieron valores del dolor [media

(DS)] a las 24, 36 y 48 horas de ingreso en UCI siendo éstos 0.30 (0.54), 0.44 (0.57) y 0.11 (32) respectivamente.

Ningún de estos pacientes recibió morfina intraoperatoriamente. En las primeras 48 h postoperatorias, el 39% (78 pacientes) recibieron opioides y el 61% (122 pacientes) analgesia sin opioides. En este último grupo, 39% (78 pacientes) recibieron tramadol, 7% (14) codeína, 25.5% (51) paracetamol, 0.5% (1) clonidina y 4.5% (9) pacientes distintas combinaciones de analgésicos sin incluir opioides. La duración de la ventilación mecánica en la UCI fue de 1159 (655) minutos. Ningún paciente fue remitido a la unidad de dolor crónico para diagnóstico y/o tratamiento después de 1 año de seguimiento.

Es importante comentar, que durante la elaboración del protocolo del estudio, el equipo investigador discutió la necesidad de disponer de una cohorte control comparable. Ante la ausencia de una cohorte control comparable se decidió recoger información de 100 pacientes operados de una cirugía cardíaca valvular, cirugía cardiotorácica que también conlleva una esternotomía, excluyendo aquellos pacientes a los que se les realizó una incisión de safenectomía para by-pass aorto-coronario (grupo no-EP).

De forma descriptiva, en el grupo no-EP (cirugía cardíaca valvular), todos los pacientes recibieron intraoperatoriamente 1000 mcg de fentanilo y sólo un 16% (n=16) de pacientes recibió 1 g de metilprednisona (100% en el grupo EP).

Se usó la misma escala de la intensidad del dolor que en el grupo EP pero en distintos tiempos debido a diferentes tiempos de ventilación mecánica. La media (DS) de intensidad de dolor fue de 0.48 (0.58), 0.25 (0.52) y 0.22 (0.41) a las 6, 12 y 24 h, respectivamente. La duración de la ventilación mecánica en la UCI fue de 385 (291) minutos.

Todos los pacientes del grupo no-EP recibieron morfina (0.1-0.15 mg/kg) intraoperatoria (ninguno en el grupo EP). En las primeras 48 h en la UCI, un 47% (n=7) de los pacientes recibió analgesia basada en opioides (morfina sola o en combinación) mientras que en el grupo EP un 39% (n=78) de pacientes. La figura 4 describe la distribución de analgésicos en el grupo no-EP (datos no publicados).

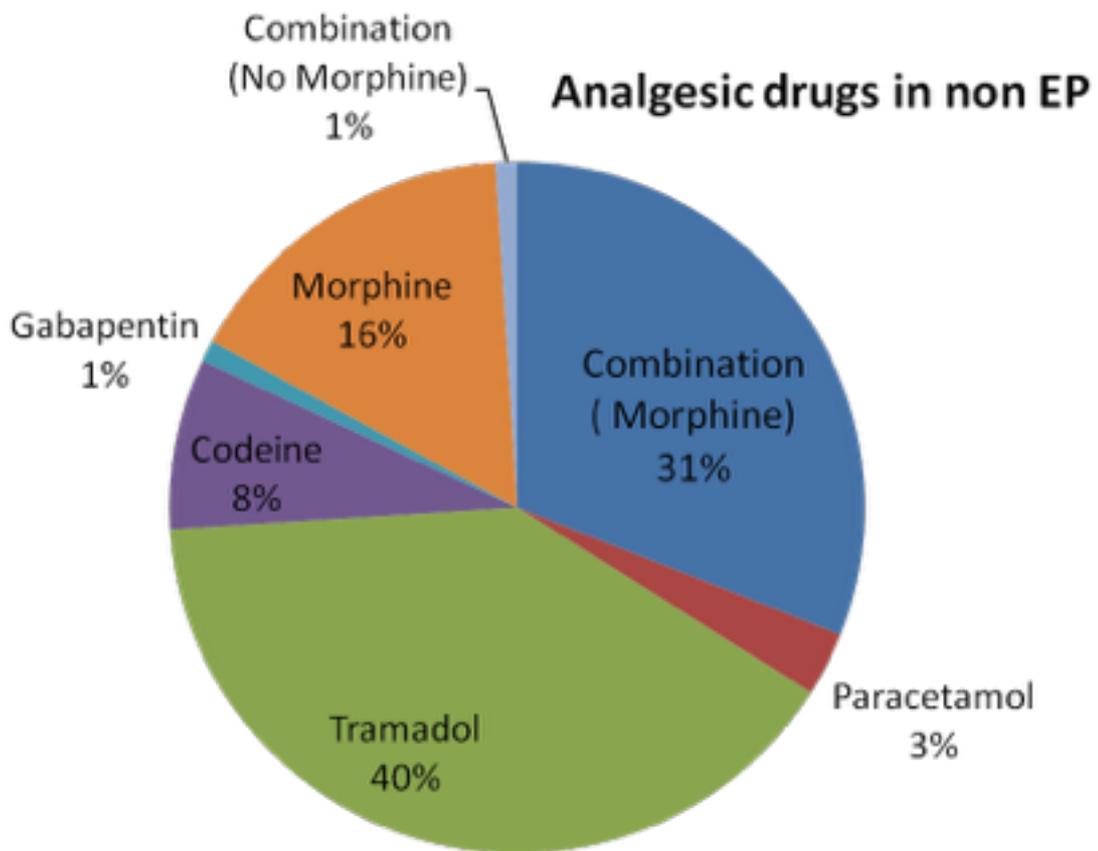


Figura 4: Distribución de analgésicos en las primeras 48 h en el grupo no-EP.

Estos resultados parecen sugerir que los pacientes intervenidos de EP requieren menos opioides intraoperatorios y una menor necesidad de analgésicos basados en opioides en el postoperatorio, presentando unos valores bajos de intensidad de dolor.

Ambos grupos de pacientes, tromboendarterectomía pulmonar y cirugía cardíaca valvular, sufrían una misma agresión asociada al dolor postoperatorio: la esternotomía. El equipo multidisciplinar formado por anestesiólogos (entre ellos el doctorando), cirujanos cardíacos y médicos de la unidad de dolor agudo del Hospital de Papworth-Cambridge se planteó que la nocicepción de los pacientes intervenidos por una tromboendarterectomía pulmonar podía comportarse de forma distinta a la nocicepción de los pacientes intervenidos por una cirugía cardíaca convencional. Esto nos hacía pensar que la diferencia en la nocicepción entre ambos grupos de pacientes podría ser debida a múltiples factores inherentes a la cirugía de la tromboendarterectomía pulmonar. Faltaba, no obstante confirmar la hipótesis. Así fue como nació y se diseñó el **trabajo 1**.

A nuestro conocimiento, este **primer estudio** de esta tesis doctoral es el primer trabajo publicado en una revista científica con revisión por pares cuyo objetivo era estudiar la intensidad de dolor agudo y los requerimientos analgésicos de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar.

Con la intención de encontrar una posible explicación a los resultados encontrados, a continuación se resumen las diferencias que podrían estar relacionadas con el dolor agudo entre ambas cirugías:

- los pacientes intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar sufren una **hipotermia profunda**.
- los pacientes intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar reciben **corticoides intraoperatorios**, mientras que los pacientes intervenidos de una cirugía cardíaca valvular menos de un 20%.

La hipotermia profunda y los corticoides, son medidas de protección cerebral antes de la institución de la parada circulatoria.

- los pacientes intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar sufren una **parada circulatoria**.

La parada circulatoria es necesaria para que el cirujano tenga una adecuada visión de la luz de las arterias pulmonares.

Una explicación a este resultado (escasos requerimientos analgésicos) podría estar en que el efecto antiinflamatorio de los corticoides sería capaz de modular el impulso nociceptivo a nivel de la asta dorsal de la médula espinal al inhibir la enzima fosfolipasa y bloquear los mediadores de la vía de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa (32). Además, los corticoides disminuyen la síntesis de mediadores inflamatorios perioperatorios como la Interleucina 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral (33).

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en cirugía no cardíaca concluyó que dosis bajas de corticoides parecían ser beneficiosas en el control del dolor postoperatorio disminuyendo los requerimientos analgésicos (32). Sin embargo, esta misma relación no se ha podido establecer en cirugía cardíaca (33).

El control de la respuesta inflamatoria inducido por la circulación extracorpórea (CEC) durante cirugía cardíaca ha sido objeto de numerosos estudios. Si bien, los corticoides pare-

cen disminuir la producción de mediadores inflamatorios como Interleucina 6 y 10 (34), no se ha observado que tengan algún efecto sobre la mortalidad, sobre la duración de ventilación mecánica e intensidad de dolor (35, 36).

La hipotermia profunda de hasta 19°C empleada durante la cirugía de tromboendarterectomía pulmonar induce cambios en la fisiología de distintos órganos. Está descrito que la hipotermia induce una disminución de la actividad eléctrica neuronal, así como de sus requerimientos energéticos (37). Es por lo tanto biológicamente plausible que la transmisión nociceptiva durante la hipotermia esté disminuida. Además, la farmacocinética de muchos fármacos, entre ellos hipnóticos y opioides como el fentanilo, se ve alterada. Cambios en la metabolización y eliminación de los fármacos anestésicos se traduce en un aumento del tiempo de vida media y en una disminución del aclaramiento del propofol, fentanilo y morfina en pacientes hipotérmicos comparado con individuos normotérmicos ingresados en UCI (38). Por tanto, se recomienda disminuir el ritmo de infusión de propofol, fentanilo y morfina en pacientes con hipotermia para evitar la acumulación de dichos fármacos y retrasos en el despertar (38, 39).

Tras la publicación del primer trabajo de esta memoria el Director clínico del Papworth Hospital-Cambridge (Dr. A. Vuylsteke) solicitó al doctorando que liderara una revisión del abordaje perioperatorio de pacientes intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar. En consecuencia, el segundo trabajo de esta tesis doctoral es una revisión narrativa del abordaje perioperatorio de pacientes intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar basado en las experiencias aprendidas del único centro especializado en este tipo de cirugía en todo el Reino Unido. En este artículo se explicó la rutina institucional en el intraoperatorio y postoperatorio, así como el tratamiento de las complicaciones más frecuentes. La lesión pulmonar por reperfusión, la hemorragia pulmonar y la insuficiencia del

ventrículo derecho son algunos de las complicaciones revisadas. También se abordó el tratamiento dirigido a estas complicaciones que pueden conllevar iniciar soporte extracirculatorio en forma de ECMO veno-venosa o veno-arterial (24,40,41).

El aumento de las resistencias pulmonares por un mal control del dolor, por inadecuada sedación o por hipercapnia puede desencadenar un fallo de ventrículo derecho, situación de extrema gravedad en estos pacientes que se debe evitar (42, 43).

Tras estos primeros trabajos en dolor perioperatorio en cirugía cardiotorácica, la investigación clínica en el área de dolor postquirúrgico continuó en Papworth Hospital-Cambridge, momento en que el doctorando adquirió el papel de impulsor de esta línea de investigación.

Otra cirugía cardiotorácica en donde Papworth Hospital-Cambridge es referencia en el Reino Unido es el **trasplante de pulmón**. Tras la reflexión de los resultados de trabajo 1, llevaron el equipo investigador a preguntarse si la vía de abordaje quirúrgica en el trasplante de pulmón podría estar relacionado con el dolor perioperatorio. Tras revisar la literatura científica al respecto, se concluyó que ésta era escasa y no nos aportaba una respuesta a nuestra pregunta. Así nació el **tercer trabajo** de esta tesis doctoral.

Tal como se ha comentado en la introducción de esta memoria (apartado 2.4), el abordaje en el trasplante de pulmón se puede ejecutar a través de tres accesos quirúrgicos como son la **esternotomía**, la **toracotomía** y un acceso subxifoideo llamado '**clamshell**'.

En el tercer trabajo de esta tesis doctoral se reclutaron 341 enfermos que se sometieron a trasplante de pulmón unilateral y bilateral durante de julio de 2007 a agosto 2017. Se in-

cluyeron 43% (146 mujeres) y 57% (195 hombres), con una media (SD) de edad de 49.4 (14) años. La toracotomía fue el acceso quirúrgico más utilizado: 43% (148 pacientes), seguido por la esternotomía en 29% (98) y por clamshell en 28% (95 pacientes).

El tratamiento analgésico más utilizada en la UCI fue los opioides endovenosos (morfina) en un 73% (n=249) pacientes, si bien en un 31% (n=76) de estos pacientes este tratamiento analgésico no fue suficiente y se tuvo que asociar una analgesia epidural. La epidural sin morfina se empleó en un 27% (n=92) de pacientes.

Analizando el impacto del abordaje quirúrgico en la intensidad de dolor agudo postoperatorio, la toracotomía se asoció con puntuaciones más altas de intensidad de dolor que la esternotomía (OR: 1.66, 95%CI: 1.01; 2.74, p-valor: 0.045), y no se obtuvieron diferencias aparentes entre esternotomía y clamshell. Por tanto, la toracotomía se asoció con más dolor agudo en el postoperatorio inmediato respecto a las otras dos incisiones. La edad (OR: 0.98, IC95%: 0.97; 1,00, p-valor: 0.025), y trasplante unipulmonar (OR: 0.49, IC95%: 0.28; 0.85 p-valor: 0.010) fueron factores pronóstico protectores para una intensidad de dolor moderado o grave (considerable dolor y dolor severo).

En el grupo de pacientes tratados con analgesia epidural sin morfina (n=92) en el postoperatorio, ésta fue usada en el 59% (n=54) de los pacientes a los que se les había realizado una toracotomía, en el 37% (n=34) de los pacientes a los que se les había realizado clamshell y en el 4% (n=4) de los pacientes a los que se les había realizado una esternotomía. En el análisis por indicaciones de trasplante de pulmón, no se observó diferencias en el uso de analgesia epidural: 21% de pacientes con EPOC (29 de 138), 31.5% con fibrosis quística (23 de 73), 28.1% con fibrosis pulmonar (18 de 64), 37.7% con enfermedad intersticial pulmonar (17 de 45) y 23.8% con hipertensión pulmonar (5 de 21). No

se reportaron efectos adversos graves relacionados con la analgesia epidural, excepto el fallo de la analgesia en 1 caso y una cefalea post-punción dural en otro que no requirió más intervención que el tratamiento médico conservador.

Respecto al sangrado durante las 24 horas postoperatorio, el grupo de pacientes a los que se les había realizado un abordaje quirúrgico mediante toracotomía presentó menos sangrado comparado con las 2 otras vías de abordaje (esternotomía y Clamshell). La mediana de pérdida de sangre en todos los pacientes estudiados fue de 800 mL [IQR: 500; 1238], mientras que en los pacientes con toracotomía fue de 500 mL [325; 818] (p-valor: <0.001).

La duración de la ventilación mecánica en el grupo del abordaje quirúrgico mediante toracotomía fue menor (mediana [IQR] de 19 [11; 37] horas) que el grupo del abordaje quirúrgico mediante Clamshell (34 [IQR 16; 57.5] horas), p-valor: 0.012; y que el grupo del abordaje quirúrgico mediante esternotomía (27 [IQR 15; 50.5] horas), p-valor: 0.012. En el análisis univariado, la toracotomía (HR: 1.41, IC95%: 1.08;1.83), el trasplante unipulmonar (HR: 1,43, IC95%: 1.09;1.86) y la ausencia de circulación extracorpórea (HR: 1.32, IC95%: 1.06; 1.65) se asociaron con extubaciones más tempranas.

El grupo de abordaje quirúrgico mediante toracotomía presentó una mediana [IQR] de estancia en la UCI de 72 [48; 120] horas, Clamshell de 72 [48; 180] horas y esternotomía de 96 [72; 204] horas. El grupo de pacientes a los que se les había realizado una toracotomía fue dado de alta de la UCI antes que el resto (análisis de supervivencia, p-valor: <0.001). En el análisis multivariado, el trasplante unipulmonar se asoció con estancias en UCI más cortas (HR: 1.337 [1.014;1.8], p-valor: 0.039). En el análisis por regresión de Cox, la técnica analgésica no mostró ser un factor relacionado con la estancia en la UCI (HR: 1.16 [0.91;1.48], p-valor: 0.223).

Cuando se comparó el grupo de pacientes que presentaron un dolor de intensidad leve (sin dolor o dolor leve) con el grupo de pacientes que presentaron dolor grave (dolor considerable o dolor grave), en el primer grupo el 37.5% de todas las mediciones fueron de pacientes que se les había practicado una esternotomía, un 33% clamshell y un 29% toracotomía. En el grupo de dolor grave, el 25% de las observaciones fueron de pacientes con esternotomía, 30% de clamshell y 45% con toracotomía (figura 5, datos no publicados).

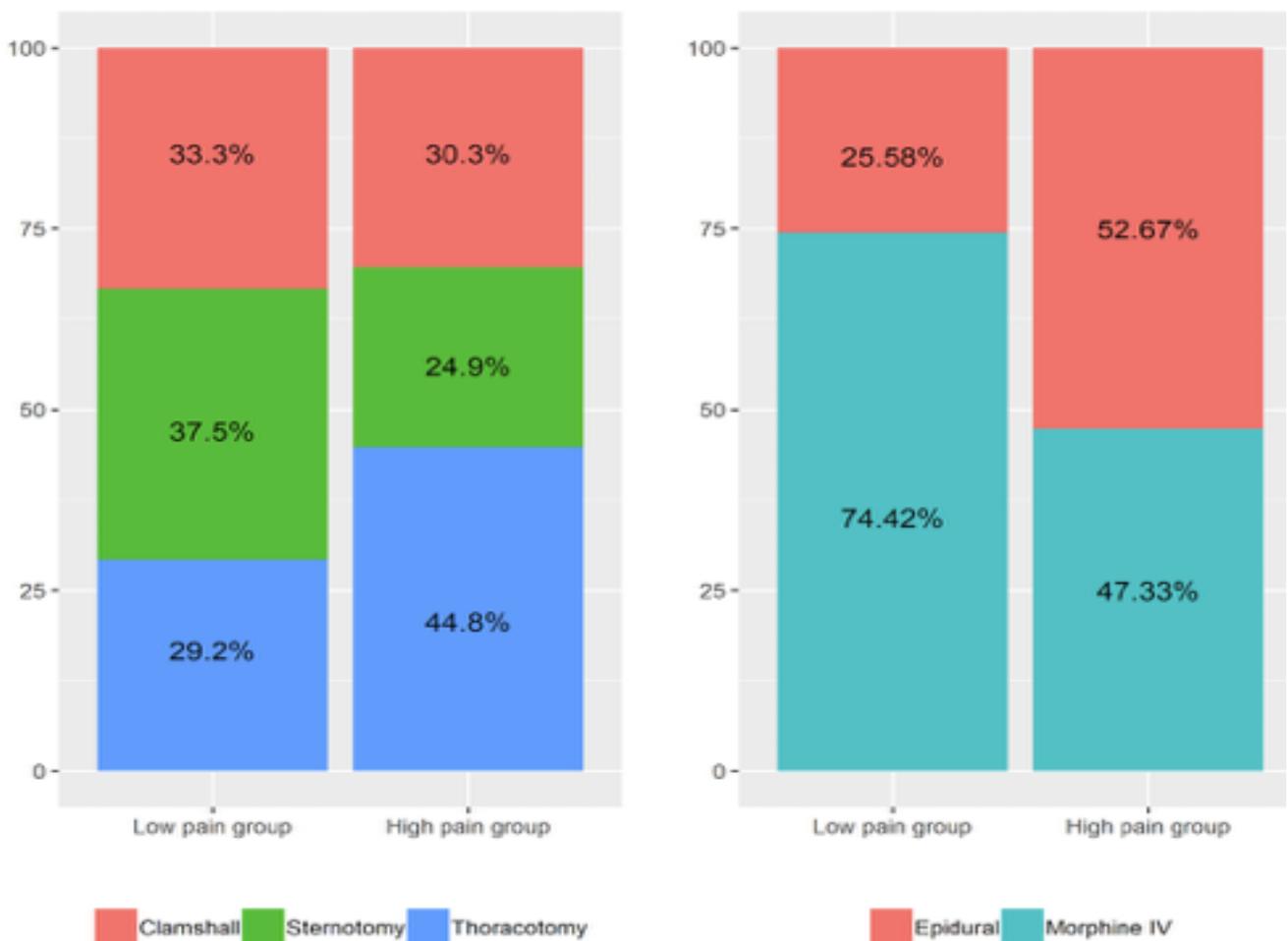


Figura 5: Porcentaje de mediciones de la intensidad de dolor en función del tipo de incisión y la analgesia utilizada

Este estudio aporta evidencias sobre la relación que existe entre la técnica quirúrgica (abordaje quirúrgico) y variables relevantes en la práctica clínica en el periodo postoperatorio como son la intensidad de dolor, la hemorragia, la duración de ventilación mecánica y el tiempo de estancia en la UCI.

El trasplante de pulmón representa un reto para el anestesiólogo cardiotorácico por la gravedad de los enfermos que llegan a trasplante de pulmón, por el mantenimiento de la fisiología cardiorrespiratoria durante el procedimiento quirúrgico y por el tratamiento posterior en la UCI, donde el control del dolor se considera de vital importancia (44), especialmente para avanzar en el *weaning* respiratorio.

La toracotomía se asoció con un peor control del dolor (dolor considerable y dolor severo). No se encontraron diferencias entre la esternotomía y la incisión Clamshell. Además el trasplante unipulmonar y la edad fueron factores protectores de los peores indicadores de dolor (dolor considerable y severo). Los pacientes con toracotomía necesitaron más frecuentemente la instauración de analgesia epidural para el control del dolor (un 59% de pacientes que se administró analgesia epidural eran del grupo toracotomía).

Estos resultados refuerzan la notable respuesta al dolor después de cirugía torácica por vía toracotomía (45, 46) con varios factores relevantes como la extensión y el tipo de incisión, número de drenajes, instauración de hipotermia y administración de glucocorticoides (27).

A pesar de presentar más intensidad de dolor los pacientes a los que se les había realizado una toracotomía, el abordaje analgésico basado en morfina endovenosa y analgesia epidural en los casos con peor control del dolor, ha permitido una extubación temprana y una menor estancia hospitalaria en UCI que en pacientes a los que se les había realizado un clamshell o una esternotomía. Sin desdeñar el papel de otros factores fundamentales cómo es la necesidad de circulación extracorpórea que puede influir en el mayor riesgo de sangrado en la UCI y un retraso en la retirada de la ventilación mecánica (47).

Por lo tanto, el abordaje del dolor en el trasplante de pulmón se debe integrar globalmente en el perioperatorio, no siendo nuestro objetivo conseguir mediciones de dolor de 0 en el postoperatorio, sino aquella medición que nos permita progresar en el postoperatorio sin tener efectos secundarios de los fármacos analgésicos y/o técnicas intervencionistas de dolor como el bloqueo epidural o paravertebral.

Tanto en el primer como en el tercer estudio, según el protocolo de **analgesia postoperatoria** del Papworth Hospital-Cambridge, todos los pacientes son tratados en la unidad de críticos con *paracetamol* cómo primer escalón, con *codeína* o *tramadol* como segundo escalón o con *morfina*, ya fuera por vía oral o por infusión endovenosa, como tercer escalón. Asimismo, la intensidad del dolor es controlada sistemáticamente por el equipo de enfermería de la unidad de críticos durante el periodo postquirúrgico. Para ello, utilizan una escala categórica (una escala de Likert) verbal de 0 a 3: no dolor (0), dolor leve (1), dolor moderado (2) y dolor severo (3). La utilización de este instrumento de medición de la intensidad de dolor en el perioperatorio de cirugías agresivas como la tromboendarterectomía pulmonar y trasplante de pulmón, ha permitido una medición repetida en el tiempo, sin consumir mucho tiempo en un ambiente de mucha carga asistencial y con enfermos en situación grave como puede ser los de una UCI de cirugía cardíaca. Es importante men-

cionar que este tipo de pacientes presentan problemas de visión, de audición, cognitivos junto con debilidad muscular en el postoperatorio. Esto hace recomendable la utilización de esta escala categórica verbal de 0 a 3 por su facilidad de uso frente a escalas como la escala analógica visual o las escalas numéricas de 0 a 10 (48, 49).

Las escalas analógica visual o las escalas numéricas de 0 a 10 fueron utilizadas en los **estudios 4 y 5** (28, 29) de esta memoria. Los instrumentos de medición de dolor en los estudios 4 y 5 son completamente distintos que los usados en 1 y 3 debido a las enormes diferencias entre los ámbitos de actuación de una unidad de dolor crónico o una unidad de cuidados críticos. Estos dos trabajos orientados al tratamiento invasivo de dolor crónico en el caso del **estudio 4** y a la aplicación de parches de capsaicina tópica en enfermos con dolor neuropático refractario a otros tratamientos en el **estudio 5** sirvieron como primera aproximación al complejo mundo del dolor crónico. El profundo impacto que sufren los pacientes con dolor crónico causó tal impronta en mí como residente de Anestesiología que me interesé en estudiar el dolor agudo postoperatorio en cirugía cardiorácica, mi otra gran área de interés.

El acceso con toracotomía y el trasplante unipulmonar produjeron menos sangrado postoperatorio en las primeras 24 horas en la UCI cuando fueron comparados con el resto de accesos y con el trasplante bipulmonar respectivamente. El tipo de incisión, la dificultad de disección quirúrgica y la necesidad de anticoagulación para institución de la circulación extracorpórea pueden justificar las diferencias en esta variable (47).

En general, los resultados obtenidos en la duración de la ventilación mecánica en nuestra cohorte de trasplantados de pulmón están en línea con publicaciones previas. En un trabajo internacional, el 65% de los médicos entrevistados trabajaban para proceder a la ex-

tubación durante las primeras 36 horas postoperatorias (50). Evitar duraciones muy prolongadas de ventilación mecánica es un objetivo primordial en la UCI para proteger el recién implantado órgano (51, 52).

7.2- Limitaciones

Las limitaciones de los **estudios 1 y 3** radican en su naturaleza de estudio unicéntrico, de su diseño retrospectivo y en su relativo pequeño tamaño muestral. Ello podría hacer que los resultados obtenidos no sean extrapolables a la realidad de otros hospitales. Otra de las limitaciones podría estar en la escala categórica (una escala de Likert) verbal de 0 a 3 utilizada para evaluar la intensidad de dolor. De acuerdo con la “*Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain*” de la Agencia Europea del Medicamento (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version_en.pdf), la escala de intensidad de dolor del Papworth Hospital-Cambridge, no sería una escala recomendada para el estudio del dolor. Las escalas recomendadas son la escala analógica visual de 100 mm (EVA) (donde cero es ‘no dolor’ y 100 mm el ‘peor dolor imaginable’) y la escala numérica (NPRS) de 0 a 10 -verbal o escrita- (donde cero es ‘no dolor’ y 10 el ‘peor dolor imaginable’). Si bien es cierto que una escala categórica verbal de 0 a 3 (no dolor, dolor leve, moderado y severo) puede ser considerada un instrumento menos preciso que los instrumentos recomendados (escala analógica visual o las escalas numéricas de 0 a 10), ha demostrado ser de extremada utilidad en el postoperatorio inmediato de pacientes que requieren unos cuidados muy intensivos. Es decir, trabajar con ella ha permitido analizar la evolución de la intensidad de dolor (media, DS) en ambos trabajos basados en la práctica clínica habitual de un centro referencia de cirugía cardiotorácica del Reino Unido y, además, aporta una experiencia que puede ser aplicada a otros centros.

7.3- Trabajos futuros de la línea de investigación

Los resultados explicados en esta memoria constituyen los primeros de una línea de investigación viva: dolor agudo postoperatorio en cirugía cardiotorácica. Nuevas dudas, nuevas preguntas, han surgido a lo largo de estos años de duro trabajo. Realizar estudios de investigación encaminados a dar respuesta a las mismas completaría y reforzaría los resultados de esta tesis doctoral. A continuación, se mencionan los nuevos trabajos de esta línea de investigación que han surgido como continuación a los que se presentan en esta tesis doctoral.

1) Actualmente se está trabajando en la cirugía torácica robótica y, en concreto, en la utilidad de técnicas analgésicas como el bloqueo serrato anterior. Se intenta mantener la misma idea de cómo a través de una óptima técnica analgésica se puede mejorar el control de dolor y cómo el mejor control del dolor postoperatorio influye en una menor duración de ingreso en la UCI y en el hospital. Este trabajo se ha presentado en el Comité de ética del Hospital Universitario de Bellvitge y se ha aprobado su ejecución el 27/02/2020 (referencia ICPS008/20, título: "Manejo anestésico en cirugía torácica asistida por robot: Experiencia en nuestro centro", Código HUB-ANE-2020-01). Creemos relevante resaltar que los resultados de este trabajo se han presentado en el congreso virtual de la sociedad europea de anestesiólogos de cardiotorácica (EACTA) 2020, 4-6 de Noviembre, en forma de póster electrónico.

2) Otro de los trabajos de investigación clínica que se están poniendo en marcha, es el estudio de la incidencia de dolor crónico postoperatorio en pacientes intervenidos de una

endarterectomía pulmonar y analizar que variables pronóstico evaluadas durante el período de dolor agudo podrían estar relacionadas con la aparición de dolor crónico.

3) Otro futuro trabajo de investigación clínica es analizar los requerimientos analgésicos y el dolor agudo postoperatorio en otros modelos de cirugía cardíaca con parada circulatoria como puede ser la reparación de la disección de Aorta tipo A.

Una de las consecuencias que ha significado que el doctorando haya desarrollado los trabajos base de su tesis doctoral en el Papworth Hospital-Cambridge es el establecimiento de un vínculo de colaboración entre este hospital del Reino Unido y el Hospital Universitario de Bellvitge, actuando el doctorando como punto de unión e impulsor de los trabajos futuros de investigación en dolor agudo postoperatorio en cirugía cardiorácica arriba mencionados.

8. Conclusiones

- 1- Los requerimientos analgésicos en pacientes intervenidos de tromboendarterectomía pulmonar con parada circulatoria hipotérmica son menores que en cirugía cardíaca valvular.
- 2- Los pacientes intervenidos de una tromboendarterectomía pulmonar recibieron corticoides intraoperatorios, cuya influencia pudo ser determinante en la reducción de los requerimientos analgésicos.
- 3- La vía de acceso quirúrgica en el trasplante de pulmón por toracotomía presenta un mayor dolor agudo en el postoperatorio inmediato.
- 4- La vía de acceso quirúrgica en el trasplante de pulmón por toracotomía se acompaña de mejores resultados respecto a la hemorragia postoperatoria, la duración de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria en la UCI.
5. El trasplante unipulmonar se asoció con estancias en UCI más cortas.
6. La técnica analgésica no mostró ser un factor relacionado con la estancia en la UCI.
- 7- La analgesia epidural favorece un control del dolor en casos en que la administración de opioides sea insuficiente, no siendo necesario su colocación sistemática en todos los pacientes sometidos a trasplante de pulmón.
- 8- La escala categórica verbal de 0 a 3 de medición de la intensidad de dolor, utilizada en las cirugías de tromboendarterectomía pulmonar y trasplante pulmonar, permite una valoración rápida y continua del dolor agudo postoperatorio inmediato en este tipo de cirugías.

9- Bibliografia

1. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
2. Mun Fei Yam, Yean Chun Loh , Chu Shan Tan, et al. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation.t J Mol Sci . 2018 24;19(8):2164.
3. Gottschalk A, Smith DS. New Concepts in Acute Pain Therapy: Preemptive Analgesia . *Am Fam Physician*. 2001; 15;63(10):1979-1985.
4. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR. Bonica's Management of Pain. Lippincott Williams &Wilkins, 2001.
5. Maxwell LG, Buckley GM, Kudchadkar SR, et al. Pain management following major intracranial surgery in pediatric patients: a prospective cohort study in three academic children's hospitals. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(11):1132–1140.
6. Buvanendran, Asokumar; Kroin, Jeffrey S Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009 ; 22 (5): 588-593.
7. Ong CK, Lirk P, Seymour R A, et al.. The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis, *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 100 - Issue 3 - p 757-773.
8. Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *JCVA* 2002; 16:16326-26319.

9. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, et al. Suppression of cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) by mild hypothermia compared with thiopental. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996 ;8(1):52-9.
10. Bjelland TW, Klepstad P, Haugen BO, et al. Effects of hypothermia on the disposition of morphine, midazolam, fentanyl and propofol in the intensive care unit patients. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(1):214-23.
11. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011 25;377(9784): 2215-25.
12. Cogan J. Pain management after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Sep;14(3):201-4.
13. Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2012; 16:901–10.
14. Lavand'homme, Patricia The progression from acute to chronic pain, *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2011; 24 (5): 545-550.
15. Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy, and thoracotomy: A two-year multi-center cohort study. *ANESTHESIOLOGY* 2015; 122:1123–41.

16. 24. Pottecher J, Falcoz PE, Massard G, et al. Does thoracic epidural analgesia improve outcome after lung transplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 ;12(1):51-3.
17. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 24;62(25 Suppl):D34-41.
18. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 ;3(7):601-7.
19. Dolores Taboada, Joanna Pepke-Zaba, David P. Jenkins, et al. Dunning, Choo Ng, Steven S. Tsui, Karen K. Sheares. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *European Respiratory Journal* 2014 44: 1635-1645.
20. Jamieson S W, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 76 (5): 1457-1464.
21. Ang A, Phua GC, Sewa DW, et al. Is subdural hemorrhage after pulmonary endarterectomy underrecognized? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 ;156(5):2039-2042.
22. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2011; 378 (9800):1379-1387.

23. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012 ;31:1073–86.
24. Giménez-Milà M, Parmar J. Care Post Lung Transplant (002-0022). e-ICM. HEE e-Learning for Healthcare. 2017.
25. J. Christie, Edwards L, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Lung and Heart/Lung Transplantation Report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2008; 27(9):957-69.
26. Keshavjee S, Davis RD, Zamora MR et al. A randomized, placebo-controlled trial of complement inhibition in ischemia-reperfusion injury after lung transplantation in human beings. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2005; 129(2): 423-428.
27. Giménez-Milà M, Videla S, Jenkins D, et al. Acute Pain and Analgesic Requirements After Pulmonary Endarterectomy With Deep Hypothermic Circulatory Arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 ;30(4):993-6.
28. Ng O, Giménez-Milà M, Jenkins D, et al. Perioperative Management of Pulmonary Endarterectomy-Perspective from the UK National Health Service. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33(11):3101-3109.

29. Giménez-Milà M, Videla S, Pallarés N, et al. Impact of surgical technique and analgesia on clinical outcomes after lung transplantation: A STROBE-compliant cohort study. *Medicine* 2020;99:46(e22427). DOI: 10.1097/MD.00000000000022427.
30. Marc Giménez-Milà, Carme Busquets, Antonio Ojeda, et al. Neuropathic Pain with Features of Complex Regional Syndrome in the Upper Extremity after Herpes Zoster. *Pain practice* 2014; 14(2):158-61.
31. Marc Giménez-Milà, Sebastián Videla, Marco-Antonio Navarro, et al. Assessment of the feasibility of high-concentration capsaicin patches in the pain unit of a tertiary hospital for a population of mixed refractory peripheral neuropathic pain syndromes in non-diabetic patients. *BMC anesthesiol* 2014; 15;14:120.
32. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21:55–89.
33. Schurr UP, Zund G, Hoerstrup SP, et al. Preoperative administration of steroids: Influence on adhesion molecules and cytokines after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1316–20.
34. De Oliveira, G S, Almeida, M D, Benzon, H T, et al. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain. *Anesthesiology*, 2011; 115(3), 575–588.

35. Fillinger, M. P., Rassias, A. J., Guyre, P. M., et al. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2002; 16(2), 163–169.
36. N Dvirnik, E P Belley-Cote, H Hanif , et al . Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2018; 120(4):657-667.
37. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, et al. Suppression of cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) by mild hypothermia compared with thiopental. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996; 8(1):52-9.
38. Bjelland TW, Klepstad P, Haugen BO, et al. Effects of hypothermia on the disposition of morphine, midazolam, fentanyl and propofol in the intensive care unit patients. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(1):214-23.
39. Taccone FS, Picetti E, Vincent JL. High Quality Targeted Temperature Management (TTM) After Cardiac Arrest. *Crit Care.* 2020; 6;24(1):6.
40. Boulate D, Mercier O, Mussot S, et al. Extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy as a bridge to recovery or transplantation: Lessons from 31 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2016; 102:260–8.
41. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1261–7.

42. Adams A, Fedullo PF. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:250 –6.
43. Banks DA, Pretorius GV, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: Part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. *Semin Thorac Vasc Anesth* 2014;18:331–40.
43. Cason M, Naik A, Grimm JC, et al. The efficacy and safety of epidural-based analgesia in a case series of patients undergoing lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015; 29(1):126-132.
44. Wei-Cheng Tseng , Wei-Lin Lin , Hou-Chuan Lai. Fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia with low dose of ketamine is not inferior to thoracic epidural analgesia for acute post-thoracotomy pain following video-assisted thoracic surgery: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(28):e16403.
46. Takenaka S, Saeki A, Sukenaga N, et al. Acute and chronic neuropathic pain profiles after video-assisted thoracic surgery: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(13):e19629.
47. Adelman D, Koch S, Menger J, et al. Risk factors for early bleeding complications after lung transplantation - a retrospective cohort study. *Transpl Int*. 2019; 32(12): 1313-1321.
48. Downie, W.W., Leatham, P.A., Rhind, V.M. et al. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*. 1978; 37:378–381.

49. Moore, R.A., Straube, S., Aldington, D. Pain measures and cut-offs—'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. *Anaesthesia*. 2013; 68:400–412.

50. Beer A, Reed RM, Bölükbas S, et al. Mechanical ventilation after lung transplantation. An international survey of practices and preferences. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11:546-53.

51. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): 2126-36.

52. Felten ML, Moyer JD, Dreyfus JF, et al. Immediate postoperative extubation in bilateral lung transplantation: predictive factors and outcomes. *Br J Anaesth*. 2016; 116(6): 847-54.

10. Anexo

Abreviaciones

CEC: Circulación extracorpórea

CTEPH: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

ECMO: Oxigenación extracorpórea por membrana

EEUU: Estados Unidos de América

EP: Endarterectomía pulmonar

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IMC: Índice de masa corporal

NYHA: New York Heart Association

OMS: Organización mundial de la salud

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Tablas y Figuras

Tabla 1 Clasificación de la hipertensión pulmonar de la Organización mundial de la Salud

Tabla 2: Contraindicaciones absolutas y relativas para el trasplante de pulmón

Figura 1 Vías de transmisión del dolor con la vía ascendente y descendente moduladora

Figura 2: Dianas de actuación de fármacos analgésicos usados en la práctica clínica

Figura 3: Material extraído de 36 enfermos sometidos a endarterectomía pulmonar

Figura 4: Distribución de analgésicos en las primeras 48 h en el grupo no EP

Figura 5: Porcentaje de mediciones de la intensidad de dolor en función del tipo de incisión y la analgesia utilizada.

