



Efecto analgésico de la oxigenación hiperbárica (OHB)

Armin III Korrodi Arroyo,* Ernesto Cuauhtémoc Sánchez Rodríguez,‡
 Juan Alfonso Fung Arroyo,§ Óscar Antonio Abreu Ramos,|| Guillermo León Merino,||
 María Eugenia Gamboa Barragán,|| Yuriria Gudiño Celis¶

Resumen

Introducción: El dolor es un proceso complejo, resultado de estímulos de distinto origen. Se clasifica de acuerdo a su etiología en nociceptivo, neuropático y psicógeno, y por su duración en agudo o crónico. A través de la terapia con oxigenación hiperbárica (OHB) es posible disminuir el dolor en los pacientes corrigiendo varios de los mecanismos que intervienen en su génesis. **Material y métodos:** Se evaluaron 60 pacientes (40 varones y 20 mujeres) con un rango de edad entre los 7 y los 78 años durante un periodo de 10 meses. Se utilizó la escala visual análoga (EVA) para valorar la intensidad del dolor previo y posterior al tratamiento con OHB. **Resultados:** Previo al tratamiento con OHB, 60% de los pacientes (n = 36) reportaron una calificación EVA del dolor de 7-10, 20% de los pacientes (n = 12) presentaron EVA de 5-7, 15% de los pacientes (n = 9) refirió una EVA de 5 y 5% de los pacientes (n = 3) refirió un EVA menor a 5. Posterior al tratamiento con OHB se obtuvo una reducción significativa del dolor ($p < 0.001$), encontrándose una EVA de 0-1 en el 75% de los pacientes (n = 45) y 20% de los pacientes (n = 12) refirió EVA de 2, mientras que el 5% (n = 3) no reportó mejoría del dolor posterior a la OHB. **Conclusiones:** La oxigenación hiperbárica ha demostrado que induce analgesia mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Oxigenación hiperbárica, escala visual análoga, analgesia.

Summary

Introduction: Pain is a complex process, produced by diverse origin stimuli. It is classified based upon its etiology as nociceptive, neuropathic and psychogenic, and by duration as acute or chronic. With hyperbaric oxygen (HBO) therapy is possible to improve pain symptoms, by correcting most of the mechanisms responsible of its genesis. **Material and methods:** 60 patients were evaluated (40 males and 20 females) aged between 7 to 78 years old, during a 10 month period. The evaluation was made using Visual Analog Pain Scale (VAPS), before and after treatment with HBO. The pressure during HBO therapy was between 1.5 and 2.0 absolute atmospheres, in an effective treatment time of 60 to 90 minutes. **Results:** According VAPS previous HBO treatment 60% (36) of patients rated pain 7 to 10, 20% (12) of patients 5 to 7, 15% (9) of patients 5 and 5% (3) below 5. After HBO treatment a significant ($p < 0.001$) reduction of pain was observed. According VAPS 75% (45) of patients rated 0 to 1, 20% (12) of patients rated 2 and 5% (3) reported no improvement in pain perception. **Conclusions:** HBO therapy has been shown to induce analgesia, improving therefore significantly the quality of life of patients.

Key words: Hyperbaric oxygen, visual analog pain scale, analgesia.

* Anestesiólogo, Medicina Hiperbárica, Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle.

‡ Medicina Hiperbárica. Director de Prevención y Protección de la Salud, Servicios de Salud del estado de Yucatán.

§ Anestesiólogo. Intensivista, Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle.

|| Cirujano general, Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle.

¶ Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle.

Correspondencia:

Dr. Armin III Korrodi Arroyo

Correo electrónico: akorrodi@yahoo.com.mx

Aceptado: 29-11-2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

INTRODUCCIÓN

El dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable que se relaciona con un daño tisular real o potencial o se describe en términos de dicho daño”.¹⁻²

Según su fisiopatología el dolor se divide en: nociceptivo, neuropático y psicógeno, y según la duración en: agudo y crónico.

Los trabajos experimentales han demostrado que la sensación dolorosa se produce localmente por activación de los nociceptores, y no por una sobreestimulación de otros tipos de receptores. También existen canales sensoriales específicos para las diferentes modalidades del dolor. Sin embargo, el dolor se puede producir por la activación de las vías nociceptivas centrales sin la participación de los nociceptores periféricos, como sucede en los casos de dolor central.

Los estímulos dolorosos, desde los receptores periféricos hasta la corteza cerebral, son procesados por vía neuronal especializada denominada sistema nociceptivo. Periféricamente, estos estímulos que activan a los nociceptores de fibras finamente mielinizadas A-delta y no mielinizadas (fibras C) terminan en el cuerno dorsal de la médula espinal. Aquí se localizan las neuronas que responden específicamente a la estimulación dolorosa (nociceptivas específicas NE) o a la estimulación no dolorosa o inocua de rango dinámico amplio (RDA).¹

Los axones de ambos tipos de neuronas cruzan la línea media entre uno o dos segmentos y ascienden por el tracto espinotalámico (TET). En el TET lateral, la mayoría de los axones se originan en la lamina I (parte superficial del cuerno dorsal), mientras que los axones del tracto espinotalámico anterior (TETA) proceden de la porción profunda del cuerno dorsal. Las neuronas TET proyectan al tálamo y la mayoría terminan en los núcleos laterales. Los núcleos mediales reciben información principalmente de las neuronas de la lamina I, las células de estos núcleos se proyectan a diversos sitios de la corteza cerebral. A los núcleos talámicos mediales y laterales y a sus proyecciones corticales particulares, se les describe como los sistemas medial y lateral del dolor. Estas vías ascendentes reciben influencias moduladoras de proyecciones descendentes, a lo largo de todos sus niveles.¹

Los resultados actuales señalan a las regiones SI y SII de la corteza somatosensorial primaria y secundaria respectivamente, como parte del sistema lateral del dolor y a la corteza anterior de la circunvolución del cíngulo (CACC) y a la corteza de la ínsula, como parte del sistema medial del dolor.

Durante las últimas décadas, el avance en las técnicas de imágenes funcionales del cerebro (PET, MRI, etc.) ha

llevado a la identificación de sustratos neuroanatómicos relacionados con la percepción del dolor. Las regiones SI, SII, la ínsula, y la CCA anteriormente mencionadas se encuentran involucradas esencialmente en el procesamiento de la estimulación dolorosa, la evidencia acumulada sugiere que cada una de las estructuras participa en el procesamiento de alguno de los aspectos específicos del dolor.^{1,2}

Desde el punto de vista neurobioquímico, se ha demostrado la participación de la disfunción mitocondrial³⁻⁵ y las citoquinas (IL-1b, IL-6, TNFa) en el proceso proinflamatorio, génesis, persistencia y severidad de diferentes tipos de dolor, específicamente del neuropático. Esto favorece a que exista un daño continuo en el nervio. El factor de transcripción nuclear kappa-B (NFkB) juega un rol importante en la regulación proinflamatoria y antiinflamatoria (IL-10) de la expresión de las citoquinas.⁶⁻¹⁸

Se ha observado que las inyecciones endoneuronales de atrapadores de NFkB en el sitio de la lesión nerviosa alivian significativamente la hiperalgesia térmica. Esto parece deberse a la supresión de la expresión del RNAm de las citoquinas inflamatorias, aumento de inhibición del óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y bloqueo de las moléculas de adhesión en el sitio de la lesión nerviosa.^{1,6-18}

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es la causa principal de la elevación de la prostaglandina E2 espinal, que incrementa el proceso nociceptivo y mantiene la inflamación periférica. La dinorfina juega un papel importante en los estados de dolor agudo y crónico. El factor NFkB regula la expresión de ambas, lo que promueve la respuesta inflamatoria, dolor e hipersensibilidad. También regula la expresión de los receptores metabotrópicos de glutamato tipo II y III localizados en la raíz del ganglio dorsal de la médula espinal. Éstos son responsables del dolor, específicamente del neuropático, los cuales al ser bloqueados por la L-acetilcarnitina producen analgesia.⁶⁻²¹

Existen publicaciones donde se describe que la lesión del nervio periférico es regulada mediante el cerrado de los canales de sodio que se localizan en las neuronas sensoriales de la médula espinal (v) 1.3. Los resultados han demostrado que la expresión de los canales de sodio (CNa) se ve alterada después de la lesión del nervio a nivel periférico y sugiere un enlace de los CNa (v) 1.3 y los mecanismos centrales. Esto, a largo plazo, contribuye al desarrollo del dolor neuropático posterior a una lesión del nervio periférico.^{1,22,23} Se ha determinado que los cambios de voltaje en los canales de calcio (CCa⁺⁺) pueden modular la actividad neuronal a nivel de los nervios periféricos y centrales, causando una variedad de cambios neuroendocrinos en humanos y animales. La modulación de estos canales centrales y periféricos, específicamente los tipos T, influyen en el proceso nociceptivo somático y visceral, y en las alteraciones significativas del dolor. Existen

varios moduladores de los CCa^{++} tipo T, entre los que se encuentran los esteroides reducidos neuroactivos (5a y 5b) y agentes redox.²⁴

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) está implicado en la iniciación del dolor neuropático. En pruebas *in vitro*, se ha observado que el TNF α activa la p38 quinasa mitogénica. Los resultados en pruebas *in vivo* demuestran que la inhibición sistémica del TNF α bloquea la activación de la p38 reduciendo el dolor ocasionado por éste.¹⁰⁻¹¹

La oxigenación hiperbárica (OHB) es un tratamiento en el que se somete al cuerpo entero a una presión atmosférica superior a 1.4 atmósferas absolutas (atm abs) y donde el paciente respira oxígeno al 100%. Es un tratamiento adjunto para varias patologías.²⁵ Ha demostrado ser un tratamiento eficaz para elevar la oxigenación tisular, reducir el edema, fomentar la perfusión tisular y reducción de los mediadores de la lesión de isquemia-reperusión y para los procesos inflamatorios severos.²⁶ Debido a que la OHB ha demostrado reducir los mediadores inflamatorios que participan en la génesis del dolor, se realiza un estudio prospectivo consecutivo, sobre sus efectos analgésicos en los pacientes tratados en el Servicio de Medicina Hiperbárica del Hospital Ángeles del Pedregal por diferentes padecimientos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, consecutivo, descriptivo y no controlado en pacientes tratados en el Servicio de Medicina Hiperbárica del Hospital Ángeles del Pedregal dentro del periodo comprendido entre marzo y diciembre del 2006.

Cuadro I. Condiciones tratadas con oxigenación hiperbárica (OHB) de los pacientes evaluados con la escala visual análoga (EVA).

Condición	Número de pacientes
Isquemias traumáticas agudas	12
Quemaduras	8
Complicaciones quirúrgicas	3
Colgajos e injertos comprometidos	2
Infecciones de tejido blando	10
Enfermedades disbáricas	2
Pie diabético y heridas con cicatrización tórpida	8
Lesión por radiación al sistema nervioso central	1
Lesión aguda de nervio periférico	7
Lesión crónica de nervio periférico	4
Trauma craneoencefálico	1
Semiahogamiento	1
Embolismo graso	1

El tratamiento se realizó en una cámara monoplasa Perry modelo 34. Se estudiaron 60 pacientes (40 varones y 20 mujeres), ASA I-II con edades comprendidas entre los 7 y los 78 años de edad. El tratamiento con OHB se realizó entre 1.8 y 2.0 atmósferas absolutas durante 60 a 90 minutos de isopresión. Las condiciones por las cuales se indicó el tratamiento con OHB en nuestros pacientes fueron muy diversas y todas cursaban con algias (*Cuadro I*).

Se empleó la escala visual análoga del dolor (EVA)¹ para evaluar el estado álgido de nuestros pacientes y los efectos analgésicos postratamiento con OHB. Se realizó evaluación estadística mediante t de Student considerando la significancia con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Previo al tratamiento con OHB, 60% de los pacientes (n = 36) reportaron una calificación EVA del dolor 7-10, 20% de los pacientes (n = 12) presentaron EVA de 5-7, 15% de los pacientes (n = 9) refirió una EVA de 5 y 5% de los pacientes (n = 3) refirió un EVA menor a 5. (*Figura 1*). Posterior al tratamiento con OHB se obtuvo una reducción significativa del dolor ($p < 0.001$), encontrándose una EVA de 0-1 en el 75% de los pacientes (n = 45) y 20% con EVA de 2 (n = 12), mientras que el 5% (n = 3) no reportó mejoría (*Figura 2*).

Se obtuvo una reducción significativa del dolor valorado por la EVA ($p < 0.001$) en los resultados pre y postratamiento con OHB (*Cuadro II*).

DISCUSIÓN

La OHB ha demostrado reducir los mediadores de la inflamación, entre ellos los que intervienen en la génesis del dolor.²⁶ Esta disminución significativa de los mediadores inflamatorios se relaciona con la reducción estadísticamente

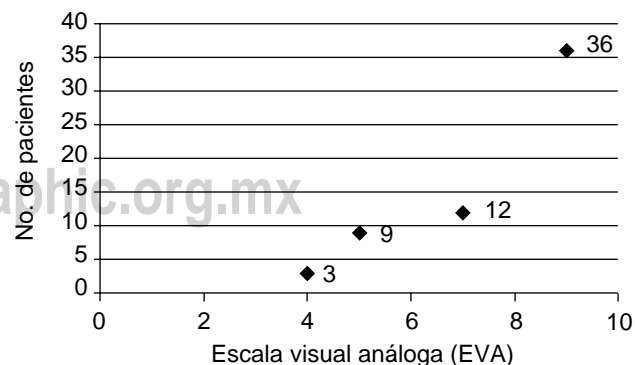


Figura 1. Pacientes sin tratamiento de oxigenación hiperbárica.

Cuadro II. Resultados de la evaluación de los pacientes tratados con oxigenación hiperbárica (OHB) mediante la escala visual análoga (EVA).

Medida estadística	Pre-OHB	Post-OHB
Promedio	6.96	0.85
Moda	5.00	0.00
Mediana	7.00	0.00
DS	2.18	2.07
$p < 0.01$.		

significativa del dolor en nuestros pacientes, evaluados por la EVA.

El respirar oxígeno bajo presión (entre 1.5 a 3.0 atmósferas absolutas) genera un efecto de hiperoxigenación a través de la ley de Henry. Primero, aumenta la presión parcial del oxígeno en todos los líquidos corporales que desencadena varios mecanismos secundarios, entre los que se encuentra la reducción de los mediadores de la lesión de isquemia-reperusión y procesos inflamatorios.²³

Entre los mediadores que son bloqueados por la OHB se encuentran: factor de transcripción nuclear Kappa B (NFkB), óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), fosfolipasa A2 y subsecuentemente a la lipo y ciclooxigenasa (COX-2), citoquinas (IL-1, 6, 8, TNFa, IFNg y PAF).²²⁻²⁵ Asimismo, reduce la expresión de moléculas de adhesión intercelular 1 [ICAM-1] e integrina beta 2.²⁶ También, mantiene el balance de oxígeno al reducir la producción de especies reactivas de oxígeno y promover la producción de sustancias antioxidantes enzimáticas y no enzimáticas.^{25,26}

La OHB tiene efectos sobre los factores de crecimiento. Aumenta la producción de bFGF, VEGF y TGF-beta1.^{25,26} En algunos casos los factores de crecimiento no son funcionales en hipoxia y la OHB restablece su funcionamiento y los hace más eficaces ($p < 0.05$).²⁶⁻³⁰ También se ha descrito un efecto sinérgico de la OHB y algunos factores de crecimiento, manteniendo los niveles tisulares de neurotropina-3 (NT-3), que es un factor relacionado con la reparación y regeneración del nervio periférico, que también participa en la respuesta de los nocirreceptores y receptores térmicos.²⁶

De esta manera, los mecanismos por los cuales la OHB modifica la respuesta algica de nuestros pacientes se encuentra a varios niveles. Reduce la hipoxia tisular e interrumpe el ciclo vicioso edema-hipoxia-edema. Restablece el "balance de oxígeno" al reducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO's) y promueve la producción de antioxidantes enzimáticos SOD, catalasa y peroxidasas, así como no enzimáticos (glutatión). Del mismo modo, al

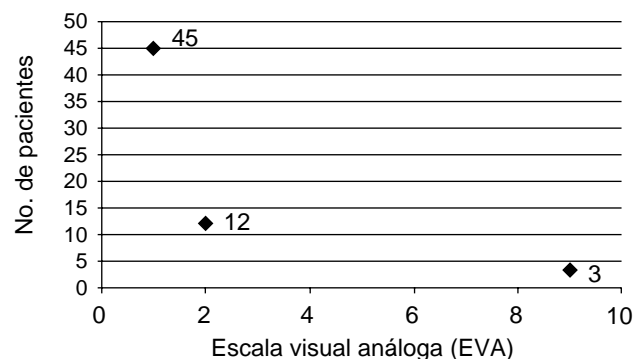


Figura 2. Pacientes con tratamiento de oxigenación hiperbárica.

reducir la producción de mediadores enzimáticos como las interleucinas 1, 6 y 8; factor de necrosis tumoral alfa (TNFa), interferón gama (IFg) y ciclooxigenasa 2.

Al restablecer la función del nervio periférico que ocurre durante la hipoxia tisular y favorecer su remodelación a través de factores de crecimiento, se reducen las respuestas algicas que con frecuencia encontramos en los pacientes sometidos a OHB.^{25,26}

Mediante la escala visual análoga del dolor (EVA),¹ la cual es una escala aceptada internacionalmente para evaluar los estados algicos de pacientes se realizó la evaluación de los pacientes que son sometidos a oxigenación hiperbárica pre y postratamiento, analizando los efectos analgésicos que produce este tratamiento, se observó una reducción estadísticamente significativa en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

La OHB es un tratamiento aceptado para varias condiciones, entre ellas, la lesión por isquemia-reperusión. Es eficaz en la reducción de la hipoxia tisular y de los mediadores inflamatorios, que también ocasionan algias en nuestros pacientes. La OHB demostró reducir de manera significativa la intensidad del dolor valorada mediante EVA ($p < 0.001$). Existe poca experiencia en este beneficio secundario de la OHB. Puede representar otro efecto benéfico de la terapia que impactaría considerablemente en la calidad de vida de nuestros pacientes. Este es el primer artículo que se realiza en nuestro país analizando el efecto analgésico de la oxigenación hiperbárica; por lo cual, se requieren más estudios prospectivos, controlados y aleatorios para determinar el verdadero valor del efecto analgésico de la OHB.

REFERENCIAS

1. Bistre S, Araujo M. Dolor: síntoma, síndrome y padecimiento. *Azerta Comunicación Creativa* 2003: 17-28.

2. International Association for Study of Pain (IASP). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2a ed., Merzkey, H. & Bogduk, N., Seale, WA, USA, 2002.
3. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429(1-3): 23-37.
4. Inoue K, Koizumi S, Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y. Signaling of ATP receptors in glia-neuron interaction and pain. *Life Sci* 2003; 74(2-3): 189-197.
5. Inoue K, Tsuda M, Koizumi S. ATP-and adenosine-mediated signaling in central nervous system: chronic pain and microglia: involvement of the ATP receptor P2X4: *J Pharmacol Sci* 2004; 94(2): 112-114.
6. Finsterer J. Mitochondrial neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107(3): 181-186.
7. Chiechio S, Copan A, De Petris L, Morales ME, Nicoletti F, Gereau RW. Transcriptional regulation of metabotropic glutamate receptor 2/3 expression by the NF-Kappa pathway in primary dorsal root ganglia neurons: A possible mechanism for the analgesic effect of L-acetylcarnitine. *Mol Pain* 2006; 2: 20.
8. Milligan ED, O'Connor KA, Nguyen KT, Armstrong CB, Twining C, Gaykema RP, Holguin A, Martin D, Maier SF, Watkins LR. Intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp 120 induces enhanced pain states mediated by spinal cord proinflammatory cytokines: *J Neurosci* 2001; 21(8): 2808-2819.
9. Ledebner A, Gamanos M, Lai W, Martin D, Maier SF, Watkins LR, Quan N. Involvement of spinal cord nuclear factor kappaB activation in rat models of proinflammatory cytokine-mediated pain facilitation. *Eur J Neurosci* 2005; 22(8): 1977-1986.
10. Zhao Z, Chen SR, Eisenach JC, Busija DW, Pan HL. Spinal cyclooxygenase-2 is involved in development of allodynia after nerve injury in rats. *Neuroscience* 2000; 97(4): 743-748.
11. Schafers M, Svenssons CI, Sommer C, Sorkin LS. Tumor necrosis factor-alpha induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MAPK in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2003; 23(7): 2517-2521.
12. Peng XM, Zhou ZG, Glorioso JC, Fink DJ, Mata M. Tumor necrosis factor-alpha contributes to below-level neuropathic pain after spinal cord injury. *Ann Neurol* 2006; 59(5): 843-851.
13. O'Rielly DD, Loomis CW. Increased expression of cyclooxygenase and nitric oxide isoforms, and exaggerated sensitivity to prostaglandin E2, in the rat lumbar spinal cord 3 days after L5-L6 spinal nerve ligation. *Anesthesiology* 2006; 104(2): 328-337.
14. Ledebner A, Sloane EM, Milligan ED, Frank MG, Mahony JH, Maier SF, Watkins LR. Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation. *Pain* 2005; 115(1-2): 71-83.
15. Sweitzer SM, Colburn RW, Rutkowski M, DeLeo JA. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-beta expression that correlates with pain behavior and the rat. *Brain Res* 1999; 829(1-2): 209-221.
16. Xie W, Liu X, Xuan H, Luo S, Zhao X, Zhou Z, Xu J. Effect of betamethasone on neuropathic pain and cerebral expression of NF-kappaB and cytokines. *Neurosci Lett* 2006; 393(2-3): 255-259.
17. Detloff MR, Fisher LC, McCaughy V, Longbrake EE, Popovich PG, Basso DM. CSM 2007, spinal cord injury thematic poster presentations: Remote microglial activation and the production of proinflammatory cytokines predicts the development of neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurol Phys Ther* 2006; 30(4): 201-208.
18. Sakaue G, Shimaoka M, Fukuoka T, Hiroi T, Inoue T, Hashimoto N et al. NF-kappa B decoy suppresses cytokines expression and thermal hyperalgesia in a rat neuropathic pain model. *Neuroreport* 2001; 12(10): 2079-2084.
19. Lee KM, Kang BS, Lee HL, Son SJ, Hwang SH, Kim DS, Park JS, Cho HJ. Spinal NF-kB activation induces COX-2 up regulation and contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Eur J Neurosci* 2004; 19(12): 3375-3381.
20. Chen SR, Pan HL. Distinct roles of group III metabotropic glutamate receptors in control of nociception and dorsal horn neurons in normal and nerve-injured Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(1): 120-126.
21. Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S, Tracey K, Martin D, Maier SF, Watkins LR. *J Neurosci* 2003; 23(3): 1026-1040.
22. Colburn RW, Rickman AJ, De Leo JA. The effect of site and type of nerve injury on spinal glial activation and neuropathic pain behavior. *Exp Neurol* 1999; 157(2): 289-304.
23. Wada A. Roles of voltage-dependent sodium channels in neuronal development, pain, and neurodegeneration. *J Pharmacol Sci* 2006; 102(3): 253-268.
24. Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2004; 24(20): 4832-4839.
25. Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. The role of T-type calcium channels in peripheral and central pain processing. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006; 5(6): 639-653.
26. Feldmeier J. *HBO Committe Report*. Ed. Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2003.
27. Sánchez EC. Hyperbaric oxygenation (HBO2) in peripheral nerve repair and regeneration. *J Neuro Rev* 2007.
28. Yildiz S, Uzun G, Kiralp MZ. Hyperbaric oxygen therapy in chronic pain management. *Current Pain Headache Rep* 2006; 10(2): 95-100.
29. Marianne JK et al. Analgesic effect of hyperbaric oxygen for pain caused by cancer treatment. *Journal of Palliative Care* 1999; 15(2): 53-55.
30. Eguiluz-Ordoñez R, Sánchez EC, Venegas A, Figueroa-Granados V, Hernandez-Pando R. Effects of hyperbaric oxygen on peripheral nerves. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 350-357.