

Asociación entre obesidad, sexo y marcadores inflamatorios en el preoperatorio con el dolor posquirúrgico en donadores renales vivos

Luz Ma. Adriana Balderas-Peña,* Griselda Guadalupe Macías-López,** Alonso Zepeda-González,*** Imelda González-Hernández,& Roberto Herrera-Rodríguez,& Mary Fafutis-Morris†

Resumen

Introducción: La percepción del dolor es controversial. Los donadores renales son un modelo de individuos sanos sin enfermedades asociadas con dolor crónico que modifiquen la percepción. El objetivo de este estudio fue asociar la obesidad preoperatoria, el sexo y los marcadores séricos de la inflamación con la intensidad del dolor posquirúrgico y consumo de analgésicos.

Material y métodos: Se estudiaron 70 donadores renales clasificados en peso normal, sobrepeso y obesidad. Se determinó porcentaje de adiposidad, leptina, adiponectina, IL6, IL1 β , TNF α , malondialdehído, velocidad de eritrosedimentación, leucocitos en sangre, glucosa y creatinina en suero, depuración de creatinina y perfil de lípidos una semana previa a la donación. Se evaluó el dolor a través de EVA (escala visual análoga) a las 0, 12, 24 y 48 horas posquirúrgicas. Se calcularon promedios, Anova o Kruskal-Wallis. Se determinó asociación entre EVA, consumo de ropivacaína y niveles preoperatorios de citocinas a través del coeficiente de correlación de Pearson, considerando significativa una $p \leq 0.05$.

Resultados: Sujetos con peso normal y sobrepeso presentaron correlación positiva entre EVA y requerimientos anestésicos. La leptina se correlacionó positivamente con el IMC (índice de masa corporal) y adiposidad ($rP = 0.574$, $rP = 0.764$, respectivamente). La IL6 sérica fue mayor en varones que en mujeres, independientemente del IMC. El porcentaje de adiposidad y el IMC mostraron una correlación inversa con EVA a las 48 horas ($rP = -0.442$, $rP = -0.397$, respectivamente). La IL1 β se correlacionó con EVA a las ocho horas ($r = 0.417$).

Conclusiones: No se observaron diferencias en niveles preoperatorios séricos de citocinas proinflamatorias y otros marcadores inflamatorios entre grupos. En nuestro estudio los sujetos con obesidad consumieron más ropivacaína.

Palabras clave: Citocinas, dolor posquirúrgico, donador renal.

Abstract

Background: Pain perception has unresolved controversies. The live kidney donor is a model of a healthy subject without a previous painful disease. Our aim is to investigate the association among preoperative obesity, gender, and inflammatory marker levels with postsurgical pain intensity and analgesic consumption.

Methods: We included 70 kidney donors classified as normal weight, overweight, or obese. We measured percentage of adiposity, leptin, adiponectin, IL-6, IL1 β , TNF α , malondialdehyde, erythrocyte sedimentation rate, white blood cells, serum glucose, creatinine, creatinine clearance, and lipid profile 1 week prior to surgery. Visual analogue scale (VAS) scores at 0, 12, 24, and 48 h postsurgery were evaluated. Data were analyzed by means, ANOVA and/or Kruskal-Wallis test. Association among VAS score, ropivacaine consumption, and preoperative cytokine levels was carried out using the Pearson correlation test; p value ≤ 0.05 was considered significant.

Results: Normal weight and overweight patients showed a positive correlation of VAS with analgesic requirements. In obese donors there was no correlation. Leptin levels were positively correlated with body mass index (BMI) and adiposity (rP 0.574, and rP 0.764). IL-6 serum concentration was higher in males than in females in all BMI groups. Adiposity percentage and BMI exhibited an inverse correlation with VAS scores at 48 h (rP -0.442 and rP -0.397, respectively), and IL-1 β was correlated with the VAS score at 8 h ($r = 0.417$).

Conclusions: We observed no statistical differences in the pro-inflammatory cytokine preoperative serum levels and other inflammatory markers among groups. In our study, obese patients used higher doses of ropivacaine than overweight or normal weight patients.

Key words: Cytokine, postsurgical pain, live kidney donor.

* Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara.

*** División de Trasplantes, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS.

& Departamento de Anestesiología, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS.

† Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Luz Ma. Adriana Balderas-Peña.

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Belisario Domínguez 1000, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México.

Tel.: (33) 3618 2661. Fax: (33) 3663 1834.

E-mail: luz.ma.adriana@gmail.com

Recibido para publicación: 26-11-2010

Aceptado para publicación: 10-03-2011

Introducción

La nefrectomía de donador vivo es un procedimiento quirúrgico relativamente nuevo y su empleo se ha incrementado en respuesta a la falta de donaciones cadavéricas. A diferencia de la mayoría de los procedimientos, en éste se expone a un sujeto "sano" a los riesgos de una cirugía mayor en beneficio de otro individuo. El objetivo principal del anestesiólogo es proporcionar un procedimiento anestésico seguro para el donador y asegurar las condiciones óptimas para éste y el injerto renal.¹

En el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, se llevan a cabo aproximadamente 250 trasplantes renales por año y cada vez es mayor la proporción de sujetos con sobrepeso u obesidad aceptados como donadores renales.

La percepción del dolor en los sujetos con sobrepeso u obesidad tiene controversias no resueltas.² Aun cuando los estudios neuroconductuales han detectado que los individuos con obesidad tienen una menor respuesta a los estímulos dolorosos, también sugieren que este grupo tiene un menor umbral al dolor.^{3,4} Por otro lado, la obesidad es un estado inflamatorio crónico caracterizado por aumento en los niveles de adipocitocinas y otros marcadores inflamatorios.^{5,6}

El dolor, de acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain*),⁷ es una experiencia que involucra componentes sensitivos y emocionales que pueden ser regulados por más de un mecanismo. Las vías asociadas con el dolor incisional y el de origen inflamatorio son diferentes.⁸ Los procesos implicados en la transducción, transmisión, modulación e integración de una señal nociceptiva pueden ser modificados por un estado inflamatorio preexistente.⁹

Los eventos que como la cirugía generan una respuesta a la lesión, ejercen su efecto dañino a través de múltiples vías. Algunos investigadores han reportado que este tipo de eventos está relacionado con un aumento de la reactividad fisiológica al estímulo doloroso. Edwards y sus colaboradores, en su trabajo con adultos sanos sometidos a diversos procedimientos para evaluar el dolor psicofísico, registraron las respuestas a estímulos nocivos mecánicos y térmicos (calor y frío) y cuantificaron los niveles de cortisol y de interleucina (IL6). El dolor estuvo relacionado con el estímulo nocivo y los niveles de IL6, lo que revela una respuesta reactiva en la elevación de IL6, sin embargo, no encontraron asociación entre la intensidad del mismo y los niveles de IL6, lo que sugirió la presencia de respuestas cognitivas y emocionales durante la respuesta al estímulo doloroso que influyeron sobre la respuesta del sistema inmune a los estímulos nocivos.¹⁰

Las citocinas inflamatorias pueden actuar directamente sobre los receptores de las neuronas y de otras células del sistema nervioso. Los efectos producidos por estos factores pueden llevar a un estado crónico de hiperexcitabilidad y alteraciones en la expresión de genes por los nociceptores, procesamiento anormal de las señales dolorosas y exacerbación del estado doloroso. En un estado inflamatorio crónico, el exceso de mediadores inflamatorios en el microambiente podría ser el responsable del dolor posquirúrgico.¹¹

En otro estudio se analizó el factor de necrosis tumoral α (TNF α) e IL6 y cómo median hiperalgesia térmica y mecánica después del daño nervioso^{12,13} y evocan potenciales de acción en las neuronas nociceptivas después de ser administradas cerca de las astas dorsales, ganglios dorsales, axones periféricos o con la exposición local.

Las acciones proalgésicas de las citocinas inflamatorias han sido demostradas con anterioridad. El sistema nervioso central incrementa sus niveles de prostaglandinas y ciclooxigenasa 2 (COX2) en respuesta a la interleucina 1 β (IL1 β) liberada por inflamación periférica,^{14,15} lo que puede contribuir a un estado de hipersensibilidad durante y después de la cirugía.¹⁴⁻¹⁶

Los niveles de citocinas proinflamatorias muestran diferencias según sexo.¹⁶ Se considera que la obesidad y el sobrepeso son estados inflamatorios crónicos asociados con elevados niveles de citocinas y estos niveles podrían ser modificados por el sexo.¹⁷

Hasta el momento no se ha estudiado el fenómeno doloroso posterior a una lesión quirúrgica en el entorno de sujetos sin patología, ni en condiciones fisiológicas que pudiesen modificar la percepción del estímulo doloroso, así mismo, aun cuando la obesidad se considera en general un estado inflamatorio de base, tampoco se ha descrito su influencia sobre la percepción del dolor y los niveles preoperatorios de citocinas, motivos por los cuales planteamos la presente investigación.

Objetivo

Investigar la asociación de los marcadores inflamatorios (IL1 β , IL6, TNF α , leptina y malondialdehído), la obesidad o el sobrepeso y el sexo en el periodo preoperatorio, sobre las calificaciones de la escala visual análoga del dolor (EVA) y el consumo de analgésicos en las primeras 48 horas del periodo posoperatorio.

Hipótesis

El aumento en las concentraciones sanguíneas de los marcadores inflamatorios (IL1 β , IL6, TNF α , leptina y malondial-

dehído) en el periodo preoperatorio brinda un fondo inflamatorio que se asocia con mayor calificación en la escala visual análoga y mayor consumo de analgésicos en las primeras 48 horas posoperatorias en sujetos obesos, independientemente de su sexo.

Material y métodos

Sujetos de estudio y aspectos éticos

En nuestro estudio se seleccionó a los donadores renales como un modelo de sujetos sanos (hombres y mujeres), sin cirugía previa y sin enfermedad dolorosa previa, lo que permite aislar el fenómeno doloroso debido exclusivamente a la intervención quirúrgica. Se incluyeron 70 donadores sanos sin cirugía previa, divididos en tres grupos: sujetos con peso normal, con sobrepeso y obesidad de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC).^{18,19} Los donadores fueron reclutados para participar en el estudio un mes previo a la nefrectomía, al momento que se presentaron y aprobaron como donadores por el Comité de Trasplante de la Unidad. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara, Jalisco. Todos los pacientes brindaron y firmaron su consentimiento bajo información para participar en el estudio. A todos se les realizó nefrectomía abierta entre el 1 de julio de 2007 y el 31 de enero de 2008.

Procedimiento anestésico

Una semana previa al procedimiento quirúrgico se determinaron los siguientes parámetros: estatura, peso y porcentaje de tejido adiposo en cada uno de los pacientes. Para la determinación del dolor se empleó la escala visual análoga (EVA), con una puntuación de 0 (ausencia de dolor) a 10 (máximo dolor experimentado). La primera determinación del EVA se realizó como medida basal antes de la cirugía. En quirófano, los pacientes fueron premedicados con 30 µg/kg de midazolam, 2 µg/kg de fentanil, 40 mg de omeprazol y 4 mg de ondasetrón. Se administraron 100 µg de morfina vía intratecal, se colocó catéter peridural entre las vertebrae T12 a L1 para anestesia peridural con 112.5 mg de ropivacaína en dosis fraccionadas. Se indujo anestesia general con 2 mg/kg de propofol, 500 µg/kg de rocuronio y 1 µg/kg de fentanil. Los pacientes fueron sometidos a intubación endotraqueal y a anestesia general con desflurano. El abordaje quirúrgico se realizó mediante una técnica abierta estandarizada a través de una incisión subcostal y se llevó a cabo por dos cirujanos urólogos durante todo el protocolo.

El manejo anestésico fue responsabilidad de dos anestesiólogos durante la realización del estudio. Al término de la cirugía se preparó una jeringa con 20 ml de ropivacaína a 0.02% para administración controlada por el paciente a través del catéter peridural.

La analgesia posquirúrgica incluyó 1 g de metamizol cada seis horas o 10 mg de clonixinato de lisina cada 12 horas, sin que los sujetos mostrasen diferencias en la calificación de EVA al separarse por el tipo de analgésico administrado. La analgesia controlada por el paciente (*patient-controlled epidural analgesia*, PCEA) consistió en la administración de 3 ml de ropivacaína a 0.02% cada 15 minutos, en el número de aplicaciones necesarias para mantener una calificación de EVA menor de 4.²⁰ Se registró la calificación de EVA a las 0, 12, 24 y 48 horas posquirúrgicas y se cuantificó el consumo total de ropivacaína.

Muestras sanguíneas

Una semana antes de la cirugía se realizó la determinación de leucocitos a través de citometría hemática, velocidad de eritrosedimentación, glucosa, perfil de lípidos (colesterol de alta densidad, HDL [*high density lipoproteins*]; colesterol de baja densidad, LDL [*low density lipoproteins*]; colesterol de muy baja densidad, VLDL [*very low density lipoproteins*]) y creatinina mediante un analizador automático de química seca (Vitros 5.0®, Johnson and Johnson, New Brunswick, New Jersey, USA), que forma parte de la evaluación estándar de los donadores renales vivos. Se obtuvieron 5 ml extra de sangre periférica para la obtención de suero, el cual fue congelado (-80°C) inmediatamente. Una vez recolectadas todas las muestras se determinaron los niveles séricos de lipoperóxidos, así como los mediadores pro y antiinflamatorios.

Determinación de mediadores proinflamatorios

Se cuantificaron leptina e IL6 en un ensayo espectrofotométrico de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), con kits comerciales y siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA 2007, números de catálogo DLP00 [límite de detección, 15.6 pg/ml] y D6050 [límite de detección, 3.12 pg/ml], respectivamente) y los resultados se expresaron en pg/ml. IL1β y TNFα fueron determinadas a través de un ensayo de quimioluminiscencia y se registraron inicialmente en unidades de luminosidad relativa (RLU, *relative light units*), acorde con las instrucciones del fabricante (R&D Systems 2007 números de catálogo: QLB00B y QTA00B). Los resultados se reportaron en pg/ml, con un límite de detección de 0.16 pg/ml para IL1β y de 0.391 pg/ml para TNFα. Todas las muestras se corrieron

por duplicado. La proteína C reactiva se midió a través de inmunonefelometría en el laboratorio clínico de la unidad y se reportó su valor absoluto para las muestras con un valor superior a 3.16 mg/dl.

Mediadores antiinflamatorios

Los niveles de adiponectina se determinaron a través de ELISA acorde con las especificaciones del fabricante (R&D Systems, 2007 número de catálogo DRP300). El límite de detección fue de 0.246 ng/ml.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva para obtener promedio, desviación estándar (DE), varianza, rango y rango intercuartilar. Las diferencias entre grupos (sujetos de peso normal, sobrepeso, obesidad) fueron determinadas a través del análisis de varianza (Anova) en las variables con una distribución normal, y mediante la prueba de Kruskal-Wallis en las variables que no cubrieron esta premisa. Las diferencias entre hombres y mujeres fueron determinadas a través de t de Student o U de Mann-Whitney en el caso de EVA. La asociación entre las calificaciones de la EVA, consumo de ropivacaína, citocinas preoperatorias y niveles de adipocitocinas, se realizó a partir de la correlación de Pearson. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Datos de la población

El estudio incluyó a 70 donadores renales (35 varones y 35 mujeres), los cuales se dividieron en tres grupos: 27 con peso normal, 32 con sobrepeso y 11 con obesidad. La edad promedio para cada grupo fue de 34.93 ± 12.31 años, 37.47 ± 10.48 años y 34.83 ± 8.13 años, respectivamente.

Condiciones físicas y resultados de la bioquímica clínica en el preoperatorio

Los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron los mayores porcentajes de adiposidad ($p \leq 0.001$). Las concentraciones de HDL colesterol fueron significativamente menores en pacientes con obesidad y sobrepeso comparados con los donadores de peso normal ($p \leq 0.028$); los nive-

les de glucosa mostraron tendencia a incrementarse en los donadores con mayor IMC.

No se observaron diferencias significativas de IMC entre mujeres y hombres (cuadro I), pero las mujeres tuvieron mayor adiposidad que los hombres (34.12 y 24.28% respectivamente, $p \leq 0.000$). Las mujeres tuvieron mayores concentraciones de HDL-colesterol cuando se compararon con los hombres (mujeres 47.47 ± 10.21 mg/dl, varones 37.93 ± 10.41 mg/dl; $p \leq 0.001$) (cuadro I). Los niveles de VLDL colesterol y triglicéridos fueron mayores en los varones ($p \leq 0.000$).

Estrés oxidativo

El lipoperóxido malondialdehído no mostró diferencias en términos de masa corporal o sexo (cuadro II).

Proteína C reactiva

Solamente ocho sujetos mostraron niveles de proteína C reactiva mayores de 3.16 mg/dl. Este parámetro no mostró asociación con el IMC.

Citocinas y niveles de citocinas

En el análisis global no se encontraron diferencias en las citocinas proinflamatorias y adipocitocinas séricas, pero las mujeres mostraron niveles de leptina significativamente mayores que los varones (103.37 y 70.89 pg/ml, respectivamente, $p \leq 0.067$) y niveles más bajos de adiponectina (56.84 y 103.68 ng/ml, $p \leq 0.001$, cuadro II). Estas adipocitocinas estuvieron en relación directa con el IMC en los varones ($rP = 0.574$, $p \leq 0.001$).

La concentración de TNF α estuvo por debajo del límite de detección en todos los pacientes. La de IL6 fue mayor en los varones respecto a las mujeres, independientemente del IMC (7.02 ± 0.98 *adversus* 4.29 ± 0.47 pg/ml, $p \leq 0.017$, cuadro II). No se observaron diferencias en IL1 β . Los niveles de adiponectina se ven incrementados en relación con el IMC; las mujeres mostraron niveles de adipocitocina más bajos que los varones ($p \leq 0.001$, cuadro II).

Resultados clínicos

Los resultados de la EVA se presentan en el cuadro III. Las calificaciones más altas en todos los grupos fueron reportadas a las 12 horas posoperatorias. En el grupo de mujeres hubo diferencias significativas entre aquellas con peso normal, sobrepeso y obesas, en esa misma determinación

Cuadro I. Características de los pacientes de acuerdo con el sexo

	Mujeres (n = 35) Promedio ± DE	Hombres (n = 35) Promedio ± DE	*p
Edad (años)	36.47 ± 9.90	35.58 ± 11.92	0.730
Índice de masa corporal	25.93 ± 3.40	26.31 ± 3.61	0.655
Porcentaje de adiposidad	34.12 ± 5.47	24.28 ± 6.46	0.000
Colesterol total (mg/dl)	172.73 ± 37.02	177.72 ± 34.21	0.565
HDL-colesterol (mg/dl)	47.47 ± 10.21	37.93 ± 10.41	0.000
LDL-colesterol (mg/dl)	106.72 ± 34.36	102.40 ± 29.65	0.594
VLDL-colesterol (mg/dl)	20.23 ± 9.03	33.32 ± 18.27	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	98.22 ± 22.70	185.52 ± 88.59	0.000
Glucosa (mg/dl)	86.05 ± 11.15	86.64 ± 7.99	0.807

*Valor estadístico: $p < 0.05$, t de Student. DE = desviación estándar.

HDL = lipoproteínas de alta densidad, LDL = lipoproteínas de baja densidad, VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad.

Cuadro II. Niveles séricos de marcadores inflamatorios y velocidad de eritrosedimentación de acuerdo con el sexo

	Mujeres n = 35 Promedio ± DE	Hombres n = 35 Promedio ± DE	*p
Leptina (pg/ml)	103.37 ± 12.12	70.89 ± 12.43	0.067
Adiponectina (ng/ml)	56.84 ± 5.75	103.68 ± 63.19	0.001
IL1 β (pg/ml)	41.73 ± 6.52	35.08 ± 7.79	0.513
IL6 (pg/ml)	4.29 ± 0.47	7.02 ± 5.22	0.017
Malondialdeído (ng/ml)	4.12 ± 1.92	3.92 ± 1.48	0.697
Velocidad de eritrosedimentación globular (mm/hora)	20.44 ± 10.35	13.56 ± 15.32	0.156

*Valor estadístico: $p < 0.05$, t de Student. DE = desviación estándar.

Cuadro III. Calificaciones de EVA en el posoperatorio (mediana y rangos intercuartilares)

	Mujeres				Hombres			
	Peso normal n = 16	Sobrepeso n = 16	Obesidad n = 5	*p	Peso normal n = 11	Sobrepeso n = 16	Obesidad n = 6	*p
EVA 8 horas	2 (0-4)	0.5 (0-2)	2 (1-4)	0.123	0 (0-0.5)	0 (0-3)	0 (0-0)	0.126
EVA 12 horas	5 (4-6)	4 (3-5)	3 (2-6.5)	0.031	4 (2-6)	4 (2-6)	3 (2-4)	0.731
EVA 24 horas	3 (0.2-5)	2.5 (2-3.75)	2 (1.5-4.5)	0.661	2.5 (1-4)	2 (1-4)	2 (2-3)	0.510
EVA 48 horas	2 (2-3)	2 (1-2.75)	2 (1-4)	0.288	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.380
Consumo de ropivacaína	40 (18-80)	9 (0-71.75)	50 (0-140)	0.116	14 (0-42.5)	16 (0-40)	22 (0-40)	0.863

*Valor estadístico: $p < 0.05$, prueba de Kruskal-Wallis. EVA = escala visual análoga.

($p \leq 0.031$), pero no en el consumo de ropivacaína, aunque las obesas consumen dosis más altas de ropivacaína para control del dolor ($p \leq 0.967$).

Los pacientes con peso normal y sobrepeso tienen una correlación positiva entre las calificaciones de EVA y los requerimientos analgésicos, pero en el grupo de pacientes con obesidad no muestra asociación con las calificaciones de la EVA con los requerimientos analgésicos (cuadro IV).

Asociación entre el dolor y los marcadores inflamatorios

Los niveles de leptina en todos los grupos mostraron una correlación positiva con el IMC y el porcentaje de adiposidad ($r_P = 0.574$ [$p \leq 0.001$] y $r_P = 0.764$ [$p \leq 0.001$], respectivamente), pero no muestran asociación con otros marcadores inflamatorios. El porcentaje de adiposidad y el IMC indicaron una correlación negativa con la EVA evaluada a las 48 horas ($r = -0.442$ [$p \leq 0.01$] y $r = -0.397$ [$p \leq 0.02$], respectivamente). IL1 β fue la única que mostró asociación con la EVA a las ocho horas ($r = 0.417$, $p \leq 0.027$). La proteína C reactiva no mostró asociación con las calificaciones de la EVA.

Discusión

Las citocinas son proteínas pleiotrópicas solubles secretadas por las células inmunitarias y gliales, si bien algunas también son secretadas por el tejido adiposo,²¹ constituyen

elementos clave en la inducción y el mantenimiento del dolor. La mayoría de las citocinas proinflamatorias son proalgésicas y las citocinas antiinflamatorias tienen propiedades analgésicas. Los datos de los experimentos en animales proporcionan evidencia inequívoca del papel crucial de las citocinas en la iniciación y mantenimiento del dolor.²²⁻²⁶

En estudios recientes se han analizado las modificaciones cuantitativas en estos mediadores en entornos como el posoperatorio inmediato después de una cesárea y ante el empleo de diferentes técnicas anestésicas,^{11,27} sin embargo, en ninguna de esas investigaciones se consideró el papel del estado inflamatorio crónico que condiciona la obesidad y el sobrepeso en la respuesta a un estímulo nociceptivo ni su relación con la intensidad del dolor.

En este trabajo los autores postulamos el papel que puede desempeñar este estado inflamatorio crónico en las puntuaciones de EVA y el consumo de ropivacaína. Se observaron niveles séricos más elevados de leptina, adiponectina e IL6 en los varones. No existieron diferencias significativas entre sujetos obesos, con sobrepeso ni con peso normal. Estos hallazgos orientan hacia la posibilidad de que se trate de un fenómeno paracrino en el entorno del tejido adiposo que no se refleja en la sangre.

Se han descrito diferencias relacionadas con el sexo en la función inmune en diferentes condiciones fisiológicas y se tiene la hipótesis de que al menos algunas de estas diferencias podrían atribuirse a esteroides sexuales femeninos.^{16,17} Numerosos estudios clínicos han demostrado que la respuesta inmune es mayor en las mujeres, quienes presentan mayores concentraciones séricas de algunas in-

Cuadro IV. Correlación entre la calificación de EVA a las 12 horas y el consumo de ropivacaína

	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad
Coefficiente de correlación (rP)	0.337	0.345	0.114
p	0.085	0.053	0.739

EVA = escala visual análoga.

munoglobulinas, un mayor número absoluto de linfocitos T-cooperadores, así como una regulación diferencial en la producción de citocinas.¹³⁻¹⁴ En nuestros resultados observamos niveles más bajos de adiponectina y de IL6 en mujeres que en hombres ($p \leq 0.001$ y $p \leq 0.017$, respectivamente), pero sin asociación de los mediadores inflamatorios con las calificaciones de la EVA, independientemente del sexo estudiado (cuadro III).

Solo la citocina proinflamatoria IL-1 β se encontró asociada con la calificación de la EVA. IL1 β se ha relacionado con el dolor debido a su capacidad de inducir expresión periférica y central de ciclooxigenasa-2 (COX2), situación que promueve la sensibilidad al dolor inflamatorio.¹⁴ De acuerdo con Loram y sus colaboradores,²⁸ los niveles plasmáticos de IL1 β aumentan en respuesta a una lesión quirúrgica dentro de las 24 horas, mientras que la hiperalgesia primaria se desarrolla dentro de dos horas, por lo tanto, los niveles de IL1 β elevados en el preoperatorio podría condicionar un dolor de mayor intensidad ante la incisión.

Conclusiones

- Existe asociación entre los niveles séricos preoperatorios de IL1 β y la calificación de EVA a las ocho horas posquirúrgicas.
- Se observaron mayores niveles séricos de IL6, leptina y adiponectina en los varones, sin asociación con la EVA o el consumo de ropivacaína.
- No se observaron diferencias en el consumo de ropivacaína entre obesos, sujetos con sobrepeso y sujetos de peso normal.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con el apoyo financiero del Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT-c2007/003, R-2007-1301-4), siendo responsable Luz Ma. Adriana Balderas Peña.

Referencias

1. Jankovic Z. Anaesthesia for living-donor renal transplant. *Curr Anaesth Crit Care* 2008;19:175-180.
2. Janke A, Collins A, Kozak T. Overview of the relationship between pain and obesity: what do we know? Where do we go next? *J Rehabil Res Dev* 2007;44:245-262.
3. Georgoudis G, Oldham J. Fat on pain perception threshold. *Phys Ther Rev* 2003;8;2:93-97.
4. Emery C, Keefe F, France C, Affleck G, Waters S, Fondow M, et al. Effect of a brief coping skills training intervention on nociceptive flexion reflex threshold in patients having osteoarthritic knee pain: a preliminary laboratory of sex differences. *J Pain Symptom Manag* 2006;31:262-269.
5. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135.
6. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56:901-911.
7. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004;100:1573-1581. Disponible en http://pain-topics.org/guidelines_reports/current_guidelines2.php#PracticeAUR
8. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North Am* 2005;23:1-20.
9. De Jongh R, Vissers K, Meert T, Booij L, De Deyne K, Heylen R. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003;96:1096-1103.
10. Edwards RR, Kronfli T, Haythornthwaite JA, Smith MT, McGuire L, Page GG. Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain. *Pain* 2008;140:135-144.
11. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650-657.
12. Schäfers M, Svensson C, Sommer C, Sorkin L. Tumor necrosis factor- α induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MAPK in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2003;23:2517-2521.
13. Rocha A, Fernandes E, Quintao N, Campos M, Calixto J. Relevance of tumor necrosis factor- α for the inflammatory and nociceptive responses evoked by carrageenan in the mouse paw. *Br J Pharmacol* 2006;148:688-695.
14. Samad T, Moore K, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, et al. Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471-475.
15. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, Negrescu C, Moric M, Cacicado MS, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* 2006;104:403-410.
16. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, Kumpusalo E, Laakso M. Gender differences in C-reactive protein, interleukin-1 receptor antagonist and adiponectin levels in the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25:747-750.
17. Ahonen TM, Kautiainen HJ, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Vanhala MJ. Gender difference among smoking, adiponectin, and high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Prev Med* 2008;35:598-601.

18. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf
19. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000. Disponible en https://apps.who.int/nut/documents/obesity_executive_summary.pdf
20. Nightingale JJ, Knight MV, Higgins B, Dean T. Randomized, double-blind comparison of patient-controlled epidural infusion vs nurse-administered epidural infusion for postoperative analgesia in patients undergoing colonic resection. *Br J Anaesth* 2007;98:380-384.
21. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:332-341.
22. Üçeyler N, Sommer C. Cytokine-induced pain: basic science and clinical implications. *Rev Analg* 2007;9:87-103.
23. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10:1361-1368.
24. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg* 2007;105:838-847.
25. Üçeyler N, Schäfers M, Sommer C. Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. *Exp Brain Res* 2009;196:67-78.
26. Guzik T, Mangalat D, Korbut D. Adipocytokines—novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:505-528.
27. Bravo-Cuéllar A, Romero-Ramos JE, Hernández-Flores G, Romo-Pérez F de J, Bravo-Cuéllar L, Lerma-Díaz JM. Comparison of two types of anesthesia on plasma levels of inflammatory markers. *Cir Cir* 2007;75:99-105.
28. Loram L, Themistocleous A, Fick L, Kamerman P. The time course of inflammatory cytokine secretion in a rat model of postoperative pain does not coincide with the onset of mechanical hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85:613-620.