

## Rincón del Residente

### Vías y Modulación del Dolor Antes y Después de la Lesión

A pesar de los impresionantes avances científicos en medicina, especialmente en la anestesiología, los pacientes, en particular los sometidos a cirugía, continúan padeciendo dolor. Dolor que la mayoría de las veces es controlable e incluso evitable. El dolor es un fenómeno neurológico con componentes psíquicos importantes. Hecho que puede ser constatado por cualquier ser humano. La principal razón de darle tratamiento analgésico a un paciente con dolor, es que tiene el derecho a no padecerlo. Aunado a esta poderosa razón se encuentra el hecho de que el dolor tiene varios efectos deletéreos. El dolor incrementa la presión arterial y las resistencias vasculares, produce taquicardia, el cual es un evento frecuentemente asociado a la isquemia miocárdica perioperatoria, la mecánica ventilatoria se ve afectada al reducirse la capacidad residual funcional y el volumen corriente, produciendo atelectasias y el desequilibrio de la relación ventilación/perfusión y por ende hipoxemia, disminuye la capacidad para toser, el incremento del tono adrenérgico causado por el estado doloroso, se asocia con un aumento del metabolismo y del consumo de oxígeno, se aumenta el tiempo de ileo postoperatorio, además el dolor puede dejar una huella psicológica innecesaria.<sup>1, 8</sup>

El dolor como fenómeno neurológico posee receptores y vías de conducción y regulación que le son exclusivas, a la par que se interconecta con áreas de asociación comunes como en la corteza cerebral. Este aparato del dolor tiene dos estados con respuestas diferentes. El estado basal, en el que no existe agresión al organismo o el estímulo nocivo, no llega a dañar los tejidos, y el estado después de una agresión que lesiona al organismo. Lesión que requerirá de una reparación y por lo tanto aislarla de mayores agresiones resulta ventajoso. La protección que le damos a una parte dolorosa de nuestro cuerpo podría representar el fin biológico del dolor y la razón de que se haya perpetuado en las especies.

En el estado de lesión, las respuestas del organismo tanto a estímulos dolorosos en el área lesionada y no lesionada y a estímulos no dolorosos es diferente. No se puede esperar la misma tolerancia que, en el paciente sano. Esto responde a las preguntas de algunos clínicos, ¿por qué le duele si ahí no le hicimos nada? o ¿no le puede doler; ¡sólo le estoy tocando!. Lo que marca principalmente el estado después de la lesión, es la sensibilización en los receptores tisulares o sensibilización periférica y los eventos de neuromodulación en la sinapsis de los nervios periféricos o neuronas de primer orden y las neuronas de la médula espinal o neuronas de segundo orden o sensibilización central.

Este estado de facilitación del dolor después de una lesión como habíamos mencionado, podría tener fines de proteger el área dañada, de contactos posteriores que la dañarán aún más. Situación que en la actualidad después de una cirugía, por ejemplo, es generalmente innecesaria. El amortiguamiento y modulación del estado doloroso antes y después de la cirugía tiene ventajas innegables y en general al alcance de todos aquellos que deseen implementarlas.

### Sensibilización periférica

Ante un estímulo nocivo, fibras nerviosas mielínicas delgadas A-delta y amielínicas delgadas C, con velocidad de conducción más lenta que las primeras (2.5 Vs 25 mts/seg), recogen las señales de los nociceptores periféricos o por sí mismas y mandan descargas breves hacia la médula espinal. La intensidad de las descargas depende de la intensidad y la magnitud del estímulo nocivo.<sup>2</sup> A mayor daño, mayor intensidad de descarga hacia la médula espinal.

Cuando el estímulo nocivo llega a producir una lesión en los tejidos, los nociceptores periféricos y las fibras C mandan descargas constantes, incluso aun después de haber desaparecido el estímulo nocivo.<sup>3</sup> Además de mantener un estado de descarga constante, los nociceptores se hacen más sensibles a estímulos dolorosos, disminuyendo su previo alto umbral. Estos cambios pueden ser explicados a nivel periférico por cambios mecánicos (edema), o bien por mediadores locales que actúan como estímulo directo y a la vez como facilitadores a estímulos externos, disminuyendo el umbral de descarga de los nociceptores. Entre los descritos hasta ahora se encuentran:

Prostaglandinas: La PGE2 activa directamente las fibras C. La PGI2 y el TXA2 actúan como facilitadores.

Aminas: Histamina y serotonina que se liberan por estímulo directo o mediadas por adrenalina, derivados del Ac.

Araquidónico, trombina y colágeno.

Kininas: La bradikina puede ser liberada por el trauma directo o por la cascada desencadenada por la activación del factor XII.

Citocinas: La IL-1 y el FNT-alfa actúan directamente en las terminaciones nerviosas o indirectamente al mediar mayor inflamación.

Sustancia P y Péptido relacionado al gen de la calcitonina: Estos péptidos pueden ser liberados por las terminaciones nerviosas en forma antidrómica y promover la inflamación.

Iones hidrógeno y Potasio: Actúan directamente y también producen liberación de SP y PRGC.

Factor de crecimiento neural: Recientemente descrito como mediador del dolor, actúa periféricamente alterando el fenotipo de la neurona de primer orden por transporte retrógrado.

Estas sustancias liberadas durante la lesión, pueden producir potenciales de acción en las neuronas nociceptivas y pueden disminuir el umbral del estímulo de estos potenciales.<sup>4, 3</sup> Esto nos explica el por qué del aumento de la sensibilidad en el área lesionada (hiperalgesia primaria). Sin embargo las zonas adyacentes a la lesión, pueden percibir estímulos inocuos como nocivos (hiperalgesia secundaria). Sin que se haya demostrado disminución del umbral en los nociceptores de zonas adyacentes. La explicación a esto la podemos hallar en los fenómenos de sensibilización central.

## Sensibilización central

Las neuronas encargadas de recabar los estímulos nocivos de la periferia, fibras A-delta y C o de primer orden, hacen sinapsis con neuronas de segundo orden que pueden ser específicamente nociceptivas (EN) o neuronas de amplio rango dinámico (ARD). Las neuronas EN reciben impulsos de las fibras A-delta y las de ARD reciben impulsos de fibras A-beta, A-delta o C. Las neuronas EN responden a estímulos intensos cutáneos o musculares. En cambio, las neuronas de ARD responden de manera proporcional al grado de estímulos aferentes que, reciban de la periferia, por lo menos en estados de ausencia de lesión, además de que las neuronas de ARD tienen convergencia en la aferencia de varios órganos, y es la explicación del dolor referido. Las neuronas de segundo orden están localizadas en zonas específicas y bien determinadas de la médula espinal, láminas I, II y V.

En este ambiente se dan lugar a fenómenos de neuromodulación que pueden facilitar o inhibir la transmisión nociceptiva. Estos fenómenos de neuromodulación pueden ocurrir en los segmentos medulares de entrada, de las fibras nerviosas o en segmentos adyacentes. En condiciones de ausencia de lesión, los impulsos nociceptivos no llegan a estimular estos segmentos adyacentes del sitio primario de entrada. Sin embargo si las descargas son más constantes y repetidas, como se mencionó anteriormente para los receptores periféricos, durante los estados de lesión, la capacidad de las neuronas de segundo orden, para responder a estos estímulos se aumenta exponencialmente, a pesar de no corresponder al segmento medular del área lesión.<sup>3,5</sup> De hecho este fenómeno una vez instalado se puede seguir presentando a pesar de la ausencia de estímulo y estímulos que antes eran subliminales, ahora se tornan altamente efectivos para inducir dolor. Las fibras A-beta que conducían sensaciones táctiles inocuas, comienzan a generar impulsos percibidos como dolorosos, las fibras A-beta no se someten a los mecanismos inhibitorios habituales y, se extienden en segmentos medulares distales a su sitio de entrada.<sup>9</sup> Razón por la cual podemos sentir dolor en áreas no lesionadas, clínicamente manifestada como hiperalgesia secundaria (hiperalgesia desarrollada en zonas no dañadas), inclusive después del cese del estímulo nocivo o a estímulos que generalmente no son dolorosos. La clave para comprender los fenómenos de sensibilización central se encuentra en entender la secuencia de eventos de la transmisión sináptica entre las neuronas de primer y segundo orden.

Los neurotransmisores descritos entre las neuronas de primer y segundo orden son variados. Pero destacan por su importancia los aminoácidos excitatorios (AE) glutamato y en menor medida el aspartato. Y un conjunto de neuropéptidos liberados junto con los AE provenientes de las neuronas de primer orden, entre los identificados hasta el momento, se encuentran las taquininas, que incluyen a la sustancia P al péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC), la colecistokina, la galanina, la bombesina, y el factor de crecimiento neural.<sup>6</sup>

El glutamato liberado en la sinapsis, actúa en receptores postsinápticos en neuronas de segundo orden. En condiciones normales el glutamato actúa en receptores AMPA (ácido alfa amino-3-hidroxy-5 metil-4-isoxasolpropiónico) produciendo potenciales postsinápticos de breve duración. Sin embargo durante la estimulación repetida proveniente de las fibras C, la coliberación de neuropéptidos (Sustancia P, etc...) el glutamato puede estimular receptores NMDA. Principalmente receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) los cuales funcionan como canales iónicos de calcio, que habitualmente se encuentran bloqueados por iones de magnesio, sin embargo el glutamato en conjunto con la glicina y las taquininas,

produce un desbloqueo de estos canales, permitiendo la libre entrada de calcio a la neurona.<sup>6</sup> Una vez que aumenta la concentración de calcio intracelular se inducen varios cambios que cambiarán la manera en los que la médula espinal responde a los estímulos dolorosos. Entre ellos, las neuronas de segundo orden de ARD aumentan su tasa de descarga aunque el estímulo no aumente en intensidad o frecuencia, y el aumento es de manera continua, a este fenómeno se le conoce como "Wind-Up".<sup>1,6</sup> Es decir las áreas supraespinales involucradas en la percepción del dolor, están recibiendo una serie de descargas cada vez mayores y de regiones del cuerpo no lesionadas, a pesar de que la lesión no progrese. Otro fenómeno es la expresión de genes específicos. Se ha demostrado la inducción del gen c-fos en la médula espinal, en las etapas iniciales de la lesión en modelos animales.<sup>7</sup> Este gen pertenece a la familia de «genes inmediatos tempranos» responsables de inducir la expresión de otros genes, que probablemente en el caso del dolor agudo sean responsables de cambios a largo plazo en las neuronas nociceptivas, así como la inducción de cicloxigenasa y de sintetasa del Óxido Nítrico. Tanto el óxido nítrico como las prostaglandinas tienen un efecto de retroalimentación positiva en la liberación de glutamato por la neurona de primer orden, esto en relación a su capacidad para aumentar la liberación de sustancia P(3) y perpetúan de esta manera el estado doloroso.

El papel exacto de los neuropéptidos durante los eventos de neuromodulación, está todavía bajo esclarecimiento, sin embargo sabemos dos cosas principalmente, que producen una despolarización sostenida probablemente por disminución del umbral de despolarización, y que el bloqueo de sus receptores bloquea el fenómeno de «Wind-Up».

Durante la anestesia general sin opiodes se pueden presentar todos los fenómenos de sensibilización central, posterior a la cirugía,<sup>9</sup> la única manera de evitarlos hasta el momento es la utilización de anestésicos locales antes de esta, ya sea como infiltración local o como técnica de anestesia regional (bloqueo neuroaxial, de plexo nervioso, etc.) para impedir la llegada del estímulo nocivo a la médula espinal,<sup>1, 12</sup> la utilización de fármacos antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina<sup>10,11</sup> y el dextrometorfano<sup>(19)</sup> comúnmente utilizado como antitusivo o la administración de opiodes antes del estímulo nocivo.<sup>13</sup> Aunque la utilización de combinaciones puede ser más efectiva,<sup>14</sup> esto resulta obvio al recordar que la respuesta a la lesión involucra varios sistemas de transducción que llegan a ser polisinápticos, y que evolucionan en el tiempo. De aquí se sustenta el concepto de analgesia multimodal.<sup>20</sup>

Como todo proceso en el ser vivo, el dolor también debe tener una parte contrarreguladora que lo limite. En este caso, representada por los sistemas analgésicos descendentes que originan la sustancia gris periacueductal, los núcleos del rafe magno y la formación reticular, los cuales a su vez se encuentran interconectados con centros supraespinales y pueden ser influidos por éstos. Las neuronas de los sistemas descendentes pueden hacer contacto con las neuronas de primer o segundo orden y modular su actividad.

Las vías opioideérgicas liberan opiodes endógenos como la Bendorfina y encefalinas que actúan principalmente en receptores opiodes presinápticos, inhibiendo la liberación de neurotransmisores en las neuronas de primer orden. Que es también uno de los sitios de acción de los opiodes sintéticos.<sup>15</sup> También se han identificado vías descendentes alfa-adrenérgicas y que explican los efectos analgésicos de fármacos adrenérgicos como la clonidina.<sup>16</sup> Existen receptores colinérgicos en las neuronas de primer orden y el uso de inhibidores de la colinesterasa vía neuroaxial, puede resultar en analgesia.<sup>17</sup> Como podemos recordar la liberación del magnesio por el receptor NMDA es una condición para que el glutamato pueda activarlo y permitir la entrada de calcio. En algunos estudios la utilización de magnesio perioperatorio produce disminución de los requerimientos analgésicos.<sup>18</sup>

Dr. Mario Ulíbarri Vidales  
Dr. Eduardo Perales Caldera

## REFERENCIAS

1. Lubenow T, Ivankovich A, McCarthy R: Management of acute postoperative pain. p. 305 En Clinical Anesthesia 3a Ed. Lippincott-Raven 1997
2. Tanelian DL, MacIver MB: Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. Anesthesiology 1991; 74: 934-936.
3. Yaksh T. Physiology and pharmacology of the postinjury state. Seminars in Anesthesia 1997; 16: 79-91.
4. Woolf CJ. Somathic pain-pathogenesis and prevention. Br. J. Anaesth. 1995; 75: 169-176.
5. Grubb BD. Peripheral and central mechanism of pain. Br. J. Anaesth. 1998; 81: 8-11.

6. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75: 193-200.
7. Munglani R. Hunt SP. Molecular biology of pain. *Br. J Anaesth.* 1995; 75:186-192.
8. Liu S. Carpenter RL. Neal M. Epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiology.* 1995; 76: 342-53.
9. Abram SE. Yaksh TL. Morphine, but not inhalational anesthesia, blocks post-injury facilitation. *Anesthesiology.* 1993; 78: 713-721.
10. Fu ES. Miguel R. Dcharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirement in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 1997; 84: 1086-1090.
11. Royblatt L. Korotkoruchko A. Katz J. Postoperative pain: The effect of low-dose of ketamine in conjunction to general anesthesia. *Anesth Analg.* 1993; 77: 1063-1070.
12. Pasqualucci A. De Angelis V. Contardo R. Coro F. Preemptive analgesia: Intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecistectomy. *Anesthesiology.* 1996; 85: 11-20.
13. Kunrdr P. Gurnani A. Battacharaya P. Preemptive epidural morphine for postoperative pain relief after lumbar laminectomy. *Anesth Analg.* 1997; 85: 135-138.
14. Sumihisa A. Tomohiro Y. Kichiro T. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. A randomized double blind study. *Anesthesiology.* 2000; 92: 1624-1630.
15. Yaksh TL. Pharmacology and mechanism of opioid analgesic activity. *Acta Anesthesiol Scand.* 1997;41:94-111.
16. Tranquilli W. Maze M. Alpha-2 adrenoreceptor agonist: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology.* 1991; 74: 581-602.
17. Eisenach JC. Three novel spinal analgesics: Clonidine, neostigmine and amitriptyline. *Reg. Anesth.* 1996;2:81-83.
18. Tramer M. Schneider J. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1996; 80: 340-347
19. Kawamata T. O'mote K. Namiki A. Premedication with oral dextrometorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 594-597.
20. Kehlet H. Dahl J. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993; 77: 1048-1056.