



El alivio del dolor perioperatorio bajo la perspectiva de un nuevo paradigma

Dr. Uriah Guevara-López*

* Jefe de la Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa del INCMNSZ.

DOLORES AGUDOS

Se sabe que los dolores agudos perioperatorios son provocados por estímulos quirúrgicos (nocivos) recogidos por las neuronas nociceptivas y que en su generación, codificación y transducción participan los nociceptores polimodales, del grupo IV (fibras C) y el grupo III aferencias nerviosas (fibras A δ).

Estas estructuras pueden ser activadas por estímulos: químicos, mecánicos o térmicos, liberándose diversas sustancias neuropeptídicas como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP = calcitonin gene related peptide). Péptidos que en parte son los responsables de las múltiples respuestas fisiológicas observadas clínicamente durante el dolor postoperatorio.

DOLORES CRÓNICOS

Dado que un número considerable de los pacientes intervenidos quirúrgicamente son portadores de dolor crónico, resulta indispensable que el anestesiólogo conozca con cierto detalle los mecanismos y efectos que este tipo de dolor genera en los pacientes que serán sometidos a intensos estímulos nocivos durante la cirugía.

Los dolores crónicos se pueden dividir en dos categorías:

- A) Los dolores que se presentan después de traumas tisulares, donde las estructuras centrales y periféricas del sistema nociceptivo permanecen intactas (dolores nociceptivos). En esta categoría los dolores se caracterizan por un procesamiento modificado de señales en las neuronas periféricas y centrales, que reflejan una sensibilización y modificación de la inducción y transducción de éstas. Estos dolores se consideran como reversibles al tratar la causa que estimula la neurona nociceptiva periférica. Aquí se incluyen, los dolores inflamatorios articulares crónicos.

- B) Los dolores que se presentan después de una lesión o disfunción de los sistemas nociceptivos (dolores neuropáticos): en este tipo de dolores crónicos, el tejido nervioso puede ser afectado por diversos agentes patógenos. La lesión clásica de tejido nervioso se produce por lesiones mecánicas. Pero también por enfermedades inflamatorias y metabólicas.

CAMBIOS EN LA FUNCIÓN EN LAS NEURONAS NOCICEPTIVAS Y NO NOCICEPTIVAS

Debido a la lesión se presenta una modificación de las propiedades morfológicas, fisiológicas y bioquímicas de las neuronas nociceptivas y no nociceptivas, lo cual genera un cambio de la representación y procesamiento de las señales dolorosas en el sistema nervioso central, al tiempo que aparecen nuevos receptores y canales iónicos en las membranas de las aferencias (cambio fenotípico). Modificaciones que pueden persistir irreversiblemente, aun después de la curación del tejido (herpes zoster).

Recientemente se ha reportado que las neurotrofinas constituyen un grupo de factores de crecimiento esenciales para el desarrollo de los sistemas nerviosos central y periférico determinándose que participan en múltiples aspectos del desarrollo neuronal como en la supervivencia, proliferación, diferenciación, crecimiento, arborización de axones y navegación axonal hacia sus tejidos blanco. De igual forma se sabe que estos factores participan como moduladores poderosos de la plasticidad sináptica en los sistemas nerviosos central y periférico de adultos. Estudios recientes han revelado que varios factores neurotróficos participan en la modulación de la transmisión trans-sináptica del dolor agudo y crónico.

El factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento derivado de cerebro (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina -4 (NT-4) y el factor de crecimiento

derivado de una línea celular glial (GDNF) se comportan como neuromensajeros entre las neuronas sensoriales primarias y su primer relevo en la médula espinal. Participan en la plasticidad estructural y funcional de las vías de integración de la información nociceptiva basal/aguda entre los ganglios de la raíz dorsal y médula espinal, así como en instancias de dolor por inflamación o neuropatía.

De la misma manera se ha descrito la participación del sistema inmune en los fenómenos de nocicepción y anti-nocicepción. Mediante diversos mecanismos participa en la facilitación del dolor en la vía dorso lateral y ventro medial de la médula espinal, y del vago al tracto del haz solitario, en las que se observan respuestas relacionadas con la activación de Glia (microglia y astrositos) y la producción en la médula espinal de citokinas proinflamatorias, sustancia P, aminoácidos excitatorios, colecistokina y óxido nítrico lo que a su vez libera neurotransmisores que activan Glia en la médula espinal incrementando el dolor, respuestas que pueden evitarse bloqueando las citokinas proinflamatorias.

La activación inmune puede alterar la función de nervios sensoriales en animales y humanos. Ante el daño de un nervio sensorial se inducen respuestas aumentadas de dolor asociado con la actividad de inmunocitos (macrófagos y células inmunes) en el sitio de la herida liberándose IL-1, TNF y sustancias afines.

La liberación de citokinas proinflamatorias participan en el incremento del dolor, al tiempo que la presencia de TNF y IL-1 altera canales iónicos causando hiperexcitabilidad, esta induce la presencia de inmunocitos que a su vez activan citokinas proinflamatorias en los nervios lesionados aumentando la hiperexcitabilidad a estímulos dolorosos. Se ha reproducido estos fenómenos aplicando inmunocitos activados en nervio sanos observándose hiperexcitabilidad, lo cual sugiere que esas citokinas proinflamatorias pudieran producir dolor en ausencia de daño nervioso.

Esta conducta se observa en modelos animales de dolor neuropático como en el caso de lesiones parciales de nervio, se sabe que el dolor neuropático es menos frecuente cuando ocurre una sección completa de nervio, por el contrario se

ha evidenciado que la lesión parcial de nervio causa una respuesta exagerada de dolor y hiperexcitabilidad nerviosa, aunada a degeneración de Walleriana.

Estos fenómenos han sido asociados a la actividad de los macrófagos en el sitio de la herida. La degeneración de Walleriana puede demorar la llegada de macrófagos al área. Por el contrario la existencia de dolor neuropático atrae macrófagos activados al nervio lesionado. La evidencia disponible implica a las citokinas proinflamatorias (TNF, IL-1 y IL-6) como las sustancias inmunes claves en estos cambios patológicos incluyendo células de Schwann, endoteliales, fibroblastos y macrófagos locales o que llegan por vía hematogena.

El bloqueo de TNF, IL-1 o IL-6 después de una herida periférica de nervio reduce las respuestas exageradas del dolor. De hecho, la magnitud del dolor neuropático se ha correlacionado directamente con el número de macrófagos y de la generación de citosinas proinflamatorias que asisten al sitio.

Recientemente, se a encontrado en biopsias de nervio en humanos una correlación directa entre el contenido de citokinas de nervio y grado de degeneración axonal, macrófagos endoneurales y células T del epineurio. Los pacientes con el contenido más alto de citokinas en sus biopsias de nervio presentaban dolor neuropático. Semejante a estos resultados se observaron con la activación inmune en la vecindad de nervios sanos es suficiente para crear las respuestas exageradas del dolor.

Lo anterior expresado nos permite considerar que el apreciar a los dolores en el humano en forma simplista nos induce a subestimar los complejos mecanismos que lo generan y perpetúan evitando un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico. La evidencia actual genera la esperanza de que en la medida que entendamos los mecanismos íntimos del dolor patológico se pueda lograr un mejor control terapéutico.

Finalmente partiendo de los conocimientos recientes que apoyan el que el dolor es modulado fundamentalmente por células gliales y el sistema inmune, el anestesiólogo podrá en un futuro ofrecer métodos anestésicos y analgésicos enfocados a modular la activación inmune/glial con lo que se conseguirá un mejor alivio de los dolores de los pacientes quirúrgicos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. McFarlane S, Holt CE. Growth factors: a role in guiding axons? *Trends Cell Biol* 1997;7:424-30.
2. Berninger B, Poo M. Fast actions of neurotrophic factors. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:324-30.
3. Lewin GR, Barde YA. Physiology of neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:289-317.
4. Clatworthy AL. Evolutionary perspectives of cytokines in pain. In: Watkins LR, Maier SF, eds. *Cytokines and Pain*. Basel: Birkhäuser, 1999;21-38.
5. Liu T, VanRooijen N, Tracey DJ. Depletion of macrophages reduces axonal degeneration and hyperalgesia following nerve injury. *Pain* 2000;86:25-32.
6. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 2002;82:981-1011.
7. Sweitzer SM, Colburn RW, Rutkowski M, DeLeo JA. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1 beta expression that correlates with pain behavior in the rat. *Brain Res* 1999;829:209-21.
8. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:973-85.