



## Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva

Dr. Jorge Rosa-Díaz,\* Dr. Víctor Navarrete-Zuazo,\*\* Dra. Miosotis Díaz-Mendiondo\*\*\*

\* Especialista en Anestesiología y Reanimación.  
Profesor Asistente. Clínica Central Cira García.  
La Habana.

\*\* Especialista en Anestesiología y Reanimación.  
Profesor auxiliar. Clínica Central Cira García.  
La Habana.

\*\*\* Especialista en Anestesiología y Reanimación.  
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.  
La Habana.

### Abreviaturas:

IASP = International Association for the Study of Pain  
DPO = dolor postoperatorio

PKA = proteína cinasa A

PKC = proteína cinasa C

SNC = sistema nervioso central

GABA = ácido gamma-aminobutírico

AINE = antiinflamatorios no esteroideos

COX = ciclooxygenasas

NMDA = N-metil-diaspartato

NA = noradrenalina

eCBs = endocanabinoides

### Solicitud de sobretiros:

Dr. Jorge Rosa-Díaz

Tel. 53479481

E-mail: norkys.martin@infomed.sld.cu  
jorgeosed@infomed.sld.cu

Recibido para publicación: 21-01-13.

Aceptado para publicación: 04-11-13.

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

### RESUMEN

El dolor postoperatorio no cumple una función útil y el peligro de no tratarlo es que aumenta la morbilidad postoperatoria. Su tratamiento satisfactorio es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. El dolor postoperatorio está asociado a un estímulo nocivo que pone en marcha el mecanismo del dolor por activación de los llamados nociceptores. En su producción, concurren todos aquellos neuromediadores y neuromoduladores de las vías de conducción y centros integradores del dolor, y de persistir, puede evolucionar a la cronicidad. Con el fin de resolver este complejo problema, numerosas técnicas y diversos fármacos se han investigado. El objetivo primordial del manejo racional de los fármacos reside en optimizar la eficacia y minimizar la toxicidad. La analgesia unimodal es insuficiente, por lo que se recomiendan actualmente las terapias multimodales, en las que se combinan diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos o anestésicos, lo cual produce un efecto sinérgico donde aumenta su potencia analgésica, disminuye sus dosis y reduce la posibilidad de aparición de sus efectos secundarios. El objetivo de esta revisión es exponer los principales mecanismos de desarrollo del dolor postoperatorio y relacionar su control con el mecanismo de acción de los principales grupos de fármacos analgésicos utilizados, y abordar el empleo preventivo de la analgesia multimodal.

**Palabras clave:** Dolor, postoperatorio, analgesia, multimodal, preventiva, hiperalgesia.

### SUMMARY

*Postoperative pain does not serve a useful function and the risk of not treating it is an increase in postoperative morbidity and mortality. Its successful treatment is one of the most important challenges remaining in the surgical field. Postoperative pain is associated with a noxious stimulus that triggers the pain mechanism by the nociceptive receptors activation. In its production concur all those neurotransmitters and neuromodulators of the conduction pathways and integrators of pain centers and, if pain persists, may evolve to become chronic. In order to solve this complex problem, numerous techniques and various drugs have been investigated. The primary goal of sound management of drugs, is to optimize the efficacy and minimize toxicity. The unimodal analgesia is insufficient, so multimodal therapies are currently recommended, in which different routes of administration and different analgesic or anesthetic drugs are combined, resulting in a synergistic effect which increases the analgesic potency, decreases doses and reduces the possibility of occurrence of side effects. The aim of this review is to present the main mechanisms of development of postoperative pain and relate its control to the mechanism of action of the major groups of analgesic drugs used and to address the preventive use of multimodal analgesia.*

**Key words:** Pain, postoperative, analgesia, multimodal, preventive, hyperalgesia.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es definido por la IASP (*International Association for the Study of Pain*) como una experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño. Por su parte, el dolor agudo es definido como dolor de reciente aparición y probablemente de limitada duración<sup>(1)</sup>.

El tratamiento satisfactorio del dolor postoperatorio (DPO) es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica lo padecen en un grado variable. La importancia de su tratamiento se fundamenta en la posibilidad potencial de producir complicaciones dadas por los cambios rápidos en las respuestas de los pacientes, que se traducen en manifestaciones sistémicas<sup>(2,3)</sup>.

El control adecuado del dolor agudo postoperatorio implica una disminución de la morbilidad; además, influye en la disminución de la estancia hospitalaria y, por lo tanto, de los costos<sup>(4)</sup>.

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología, la farmacología de los analgésicos y el desarrollo de técnicas efectivas para el control del dolor postoperatorio, muchos pacientes experimentan una apreciable disconformidad en cuanto a este tema se refiere<sup>(5-7)</sup>.

Cada vez se impone con más fuerza la doctrina que avala que la elección del método de alivio del dolor postoperatorio debe ser balanceada, combinándose diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos o anestésicos. Cuando dichos elementos se combinan, es posible emplear dosis más pequeñas y, así, minimizar los efectos colaterales. En esto se basa la llamada «analgesia balanceada o multimodal», con ventajas superiores al empleo de una sola droga, sobre todo cuando se imbrican diferentes sitios y mecanismos de acción<sup>(3,5,8)</sup>.

Otro concepto, el de «analgesia preventiva», sugiere que la administración de opioides y/o anestésicos locales antes de la cirugía podría reducir la descarga inducida por las fibras C asociadas con la incisión y, de esta manera, la intensidad del dolor postoperatorio. El término «analgesia preventiva» fue introducido para enfatizar el hecho de que la sensibilización central es inducida por aferencia nociva perioperatoria<sup>(9)</sup>.

El objetivo de esta revisión es exponer los principales mecanismos del desarrollo del DPO, relacionar su control con el mecanismo de acción de los principales grupos de fármacos analgésicos utilizados y abordar el empleo preventivo de la analgesia multimodal.

## DESARROLLO

### Reseña de la fisiopatología del dolor postoperatorio

El dolor postoperatorio no cumple una función útil; varias publicaciones mencionan el peligro de no tratarlo y aumentar

la morbilidad postoperatoria. Así, ha quedado descrita una serie de sucesos que, en su conjunto, son conocidos como «reacción neuroendocrina y metabólica al estrés»<sup>(10-12)</sup>.

El DPO está asociado a un estímulo nocivo, es decir, a un componente de lesión y daño tisular con o sin compromiso visceral que pone en marcha el mecanismo del dolor por activación de los llamados nociceptores. En su producción concurren todos aquellos neuromediadores y neuromoduladores de las vías de conducción y centros integradores del dolor (Figura 1). De alguna manera, estas condiciones ya están establecidas en los pacientes con patologías que requieren tratamiento quirúrgico urgente. Se asume que la intensidad y carácter del DPO variará con el acto quirúrgico y cesará con la cicatrización de los tejidos; sin embargo, algunos estados agudos pueden evolucionar a la cronicidad<sup>(12)</sup>.

Mostrando un esquema general puede plantearse que cada unidad sensorial incluye un receptor órgano-terminal y una fibra sensorial constituida por un axón acompañante, un ganglio de la raíz dorsal y un axón terminal en la médula espinal. Las vías nerviosas involucradas están previamente normales e intactas. El estímulo generado por daño tisular térmico, mecánico o químico es capaz de activar los nociceptores, que son terminales nerviosas libres (periféricas).

El término «nocicepción» se deriva de *noci* (palabra latina que denota daño o lesión) y es usado para describir sólo la respuesta neural a los estímulos traumáticos o nocivos<sup>(13,14)</sup>. El dolor nociceptivo se produce por estimulación de los receptores sensitivos específicos o nociceptores localizados con densidad variable en tejidos como la piel, los músculos, las articulaciones y las vísceras. Es precisamente la variación de la densidad de presentación de la población de estos receptores en los tejidos, lo que marca la diferencia sensorial<sup>(15)</sup>.

Las fibras nociceptoras son las A-δ y las C. Las A-δ son fibras mielínicas de conducción rápida activadas por receptores térmicos, mecanotérmicos y mecanorreceptores de alto umbral. Las fibras C se diferencian de las A-δ en que son amielínicas, de conducción lenta y con un campo de receptividad menor. Las fibras C presentan la mayoría de los nociceptores periféricos, y la mayoría de ellas son neuronas polimodales, es decir, pueden reaccionar ante estímulos mecánicos, térmicos o químicos<sup>(15,16)</sup>.

A diferencia de otros receptores somatosensoriales especializados, los nociceptores son los más abundantes en el organismo, poseen umbrales de alta reacción (umbral alto de activación) y descarga persistente a estímulos supraumbrales sin adaptación, y se relacionan con cambios receptivos pequeños y terminales de fibras nerviosas aferentes pequeñas.

En la patología y cirugía de partes blandas hay una estimulación de receptores cutáneos. En el caso de la cirugía muscular y articular se produce además una estimulación de receptores específicos localizados en estas estructuras y se transmite vía nervios somáticos. La cirugía visceral (torácica,

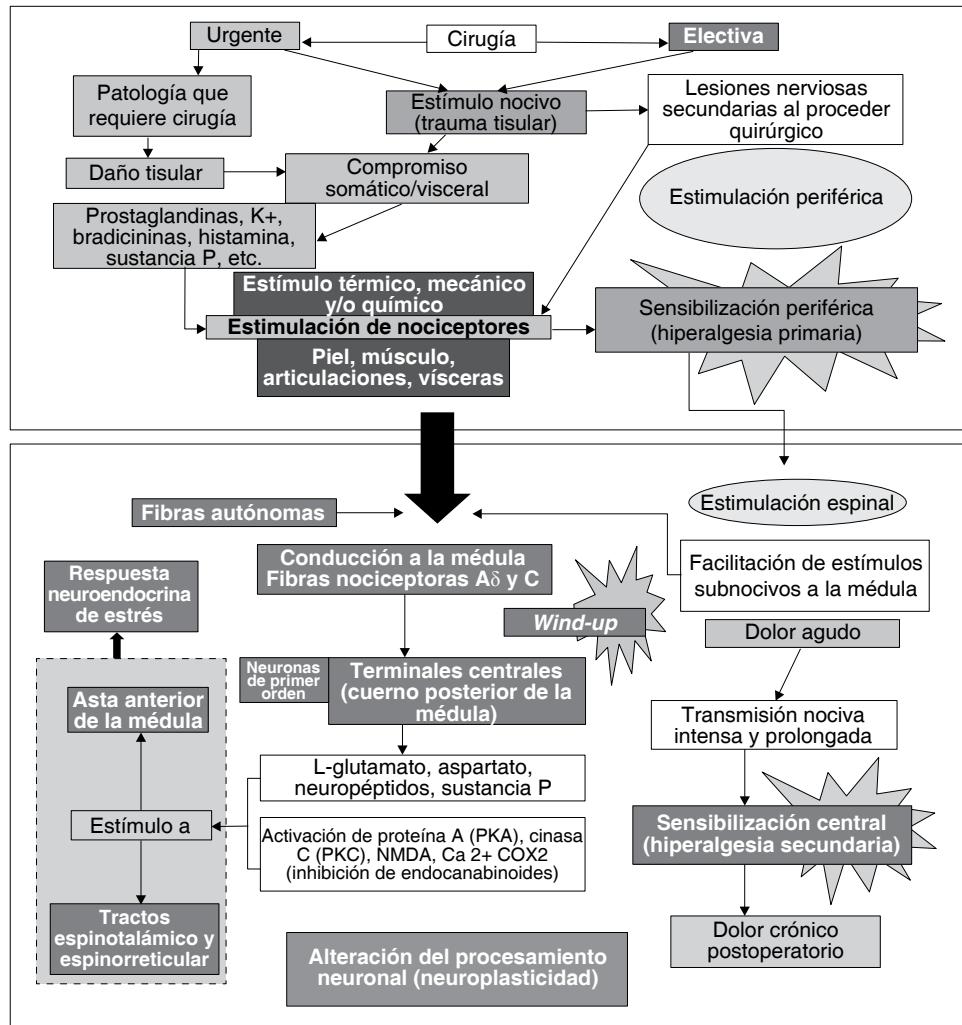


Figura 1.

Mecanismos de sensibilización periférica y central causada por el dolor postoperatorio.

abdominal y pélvica) estimula especialmente los nociceptores C que acompañan a las fibras simpáticas y parasimpáticas, y el dolor evocado por esta activación a menudo no tiene ubicación precisa.

Las fibras viscerales aferentes, en gran proporción amielínicas, transcurren hacia el interior del eje cefalorraquídeo por los nervios vagos, poplíticos, esplácnicos y autónomos de otros tipos. Casi el 80% de las fibras del nervio vago (X) son sensoriales. Las fibras nerviosas autónomas están involucradas en la medición de la sensibilidad visceral e incluso el dolor y dolor irradiado<sup>(17,18)</sup>.

Las fibras A- $\beta$ , de gran diámetro y alto grado de mielinización, están involucradas solamente en la propiocepción y el tacto.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, es posible sintetizar lo que la evidencia ha permitido fundamentar, como propuestas de años recientes, en cuanto a la participación de los nociceptores como pieza clave de la fisiopatología del

dolor, en este caso, el DPO. Éstas, además de apoyar que la sensación de dolor se produce por la estimulación directa de dichas terminaciones nerviosas, generalmente inducida por la lesión tisular local, también tienen en cuenta el papel que juega en ello la inflamación secundaria al procedimiento quirúrgico, la cual producirá una sensibilización periférica, fenómeno en el que participan sustancias alogénicas, como las prostaglandinas, el potasio, las bradicininas, la histamina, la sustancia P, entre otras. Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de los canales iónicos y son llamadas «mediadores tisulares de lesión», disminuyendo así el umbral de activación aferente y posteriormente eferente<sup>(3,4,15)</sup>.

Como los nociceptores periféricos son sensibilizados por mediadores tisulares de lesión, aumentan la excitabilidad y la frecuencia de descarga neural. Esta respuesta, también llamada «hiperalgesia primaria», permite que estímulos previamente sub-nocivos que ingresan a la médula por el cuerno

posterior generen potenciales de acción y sean transducidos ortodrómicamente en la médula espinal. La facilitación de la transducción del impulso en las neuronas de primer orden no sólo es mediada por sustancias nocivas liberadas por los tejidos dañados, también los reflejos axonales exacerbán esta reacción al liberar sustancia P (neurotransmisor localizado en las vesículas sinápticas de las fibras no mielinizadas C)<sup>(5)</sup>, que causa vasodilatación, desgranulación de mastocitos y, a la vez, esto libera histamina y serotonina y aumenta efectivamente la recepción del campo periférico para incluir tejido adyacente no lesionado.

Como quedó planteado, al principio la generación de los estímulos nocivos es traducida por los nociceptores en impulsos nerviosos y transmitida al sistema nervioso central por las fibras A-δ y C. Posteriormente, la transmisión de los signos aferentes nociceptivos está determinada por influencias moduladoras complejas en la médula espinal. Allí, en las terminales centrales de las neuronas de primer orden, intervienen los aminoácidos excitatorios L-glutamato, aspartato y varios neuropéptidos, incluyendo el péptido intestinal vasoactivo, la colecistocinina, el péptido liberador de gastrina, la angiotensina II, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la señalada sustancia P<sup>(5)</sup>.

Estas moléculas, encargadas de la génesis y transmisión de la señal sensibilizante, actúan en diferentes receptores, pero de manera colectiva producen resultados finales similares por activación de la misma cascada intracelular, al activar la proteína cinasa A (PKA) o la proteína cinasa C (PKC)<sup>(15,19)</sup>.

Algunos impulsos nociceptivos pasan al asta anterior, también al asta anterolateral para desencadenar respuestas reflejas segmentarias. Otros son transmitidos a los centros superiores a través de los tractos espinotalámicos y espinorreticulares, donde se producen respuestas suprasegmentarias y corticales, que son las que definen la reacción del organismo frente a la agresión y constituyen la base que explica los problemas postquirúrgicos ligados a la presencia del dolor (la «reacción neuroendocrina y metabólica al estrés»)<sup>(1,12,20)</sup>. Es así que, mientras la hiperalgesia primaria se desarrolla en la periferia, el fenómeno de «hiperalgesia secundaria» se pone de manifiesto en el sistema nervioso central y precede la sensibilización central<sup>(9,21)</sup>. La hiperalgesia secundaria es la fuente para el establecimiento del dolor crónico postoperatorio<sup>(11,15,22,23)</sup>. Es comprensible entonces la teoría que plantea que la frecuencia aumentada de una transmisión del impulso al asta dorsal reduce el gradiente entre el potencial del umbral de reposo y el crítico de las neuronas de segundo orden en la médula espinal. Cuando los disparos del nervio periférico se incrementan, otros cambios también ocurren en la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal que alteran su reacción a los impulsos aferentes, esta sensibilización es el resultado de un cambio funcional en el

procesamiento de la médula espinal llamado «plasticidad» o «neuroplasticidad», que además incluye la remodelación física de la citoarquitectura neuronal, no sólo del cuerno posterior de la médula espinal, sino de otras estructuras del sistema nervioso central (SNC), donde se incluyen centros superiores<sup>(24)</sup>. La sumatoria temporal del número y duración de los potenciales de acción iniciados por la estimulación generada en las neuronas del asta dorsal o en las neuronas motoras del asta ventral se conoce como el fenómeno de «dar cuerda» o «wind up»<sup>(4,11,15)</sup>.

### **Relación entre la modulación del dolor postoperatorio y los fármacos más utilizados implicados en su control**

Para que se lleve a cabo la modulación del dolor es necesaria la integridad de determinados sistemas neurotransmisores que conectan el sistema inhibidor del dolor en el cerebro con la médula. Además de la inhibición descendente, existen otros mecanismos para acentuar la analgesia, ejemplo de ello es la terapia farmacológica.

Las posibilidades del tratamiento farmacológico del dolor se han enriquecido significativamente en las dos últimas décadas por un mayor conocimiento en los diferentes neuromediadores que participan en el cuadro doloroso, lo que ha permitido una mayor comprensión y manejo de los mecanismos de acción de los analgésicos antiinflamatorios y opioides, así como otros fármacos.

No existe un analgésico ideal, pero es posible la aproximación a la analgesia ideal mediante la combinación de fármacos o técnicas que actúen en diferentes niveles (transducción, transmisión, modulación y percepción). Es la conocida analgesia multimodal, también denominada «balanceada» o «equilibrada».

Es necesario recalcar que el tratamiento del dolor postoperatorio debe ser siempre oportuno y su indicación, adecuada. Por eso, se debe ser preciso en el momento de distinguir entre las estrategias para el tratamiento del dolor agudo y crónico, donde ha quedado establecido como esquema general que la escalera analgésica debe descenderse en el dolor agudo y ascenderse en el crónico.

Los agentes administrados para controlar el dolor postoperatorio pueden agruparse, dependiendo de sus mecanismos de efecto, en analgésicos opioides o no opioides.

#### *Analgésicos opioides*

Existen diferentes tipos de receptores opioides que producen una respuesta determinada tras la estimulación por parte de los diferentes agonistas.

En general, se considera que cada síndrome farmacológico se debe a la activación de un tipo específico de receptor, y a éste se le denominó con la inicial griega del fármaco

opioide considerado como prototipo de cada familia:  $\mu$  para la familia de la morfina,  $\kappa$  para ketocicloclazocina y  $\delta$  para la N-alil-normetazocina; posteriormente se ha identificado el receptor  $\sigma$ , sensible a ciertos opioides, y se ha propuesto la existencia del receptor ( $\mu_1$  y  $\mu_2$ ), desechándose el  $\delta$ .

Los opioides agonistas actúan sobre receptores estereoespecíficos situados a nivel pre- y postsináptico en el SNC, corteza cerebral, corteza límbica (amígdala anterior, posterior e hipocampo), hipotálamo, tálamo medial, cerebro medio (sustancia gris periacueductal), áreas extrapiiramidales (caudado, estriado, putamen), sustancia gelatinosa y neuronas simpáticas preganglionares.

Los opioides estimulan los receptores estereoespecíficos cerca o en el canal del sodio de las membranas de las células excitables que producen una depresión de la conductancia activa del sodio. Producen además un efecto anestésico local a nivel de las células excitables e impiden el aumento de la conductancia de las membranas al potasio y/o bloqueo de la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje, lo que causa una hiperpolarización de la membrana e impide la despolarización y, por lo tanto, la neurotrasmisión. También están involucrados otros neurotrasmisores; así, las vías serotoninérgicas modulan la analgesia mediada por los opioides y algunos efectos que se producen en los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés)<sup>(25)</sup>.

Dentro de este grupo, el tramadol posee propiedades adicionales al actuar a nivel presináptico afectando la liberación de los neurotrasmisores acetilcolina, dopamina, norepinefrina, sustancia P, ATP glutamato y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, y disminuyendo, además, la recaptación de noradrenalina por la terminal postsináptica<sup>(12,26)</sup>.

Los opioides fuertes, necesarios para el tratamiento del dolor moderado a severo, son efectivos por vía parenteral y determinan analgesia inmediata, pero requieren controles estrictos de los pacientes<sup>(27)</sup>.

Estos han reportado el desarrollo de tolerancia rápida e hiperalgesia tardía secundaria al uso intra- y postoperatorio de opioides en el paciente quirúrgico<sup>(28)</sup>. Otras limitaciones de la analgesia con opioides es la alta probabilidad de aparición de efectos secundarios, como depresión respiratoria, náuseas o prurito, así como su incapacidad, cuando se emplean de manera aislada, para controlar el dolor producido durante los movimientos después de la intervención quirúrgica<sup>(1)</sup>. Por tanto, los pacientes que reciben esta terapia tienden a estar quietos el mayor tiempo posible, situación que va en contra de los objetivos de los modelos actuales de la rehabilitación postoperatoria tras cirugía mayor, los cuales persiguen la movilización temprana del paciente.

Estos regímenes de rehabilitación son de utilidad porque pueden reducir el tiempo de estancia postoperatoria en el hospital y las complicaciones. Las técnicas analgésicas no

opioides alternativas ofrecen mejor alivio del dolor con los movimientos.

#### *Analgésicos no opioides*

##### *Los antiinflamatorios no esteroideos*

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también son denominados «analgesicos leves» o «analgesicos periféricos», aunque ya se describen mecanismos que denotan su influencia sobre el sistema nervioso central.

Estos fármacos comprenden un vasto grupo de moléculas que pertenecen a diferentes estructuras químicas, pero que tienen la particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común, entre las que destacan sus propiedades antiinflamatoria, analgésica y antipirética; se considera también como elemento especial su propiedad antiagregante plaquetaria. Algunos tienen, dentro del grupo, propiedades más acentuadas; otros, en cambio, las poseen en forma equivalente.

El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición periférica y central de las ciclooxygenasas (COX), enzimas que inicián la cascada de transformación del ácido araquídónico en peróxidos cíclicos que dan lugar a eicosanoides como las prostaglandinas, las prostaciclinas y los tromboxanos.

Existen dos isoenzimas, la COX-1, «constitutiva», responsable de la agregación plaquetaria, hemostasia, protección de la mucosa gástrica, y que aumenta en el proceso inicial inflamatorio; la COX-2, «inducida», aumenta considerablemente en la inflamación y es fundamentalmente causante de dolor y fiebre. Ambas formas son constitutivas en el ganglio de raíz dorsal y en la sustancia gris de la médula espinal. En este caso, los fármacos inhibidores de la COX-2 (Coxib: celecoxib, rofecoxib) pueden jugar un papel importante en la sensibilización central y en el efecto antihiperalgésico al bloquear la forma constitutiva a nivel medular y disminuir la producción central de prostaglandina E-2. Al paracetamol se le atribuye la propiedad de bloquear a la COX-3 detectada en la corteza cerebral<sup>(12)</sup>.

Los AINE de mayor uso son ácidos orgánicos y, a diferencia del ácido acetilsalicílico, constituyen inhibidores competitivos reversibles de la actividad de la ciclooxygenasa<sup>(29)</sup>.

Otras sustancias se tienen en cuenta para el control del mecanismo de hiperalgesia, las cuales disminuyen la inducción de la inflamación central generada por la prostaglandina E2 (PGE2), como son el inhibidor de la enzima convertidora de interleukina-1 $\beta$  (ICE), interleukina primera o el inhibidor de la COX2 (NS398)<sup>(15)</sup>.

#### *Antagonistas del receptor N-metil-diaspartato*

La activación del receptor N-metil-diaspartato (NMDA) desempeña una función importante en el fenómeno de la sensibi-

lización central, por lo que se logra prevenir e incluso revertir este fenómeno antagonizándose su efecto. Los receptores se encuentran generalmente localizados en el asta dorsal de la médula espinal, pero también se ha descrito la presencia de éstos en axones amielínicos en la periferia, lo que indica que los aminoácidos excitadores (glutamato y aspartato) desempeñan también un papel importante en el inicio del estímulo nociceptivo que acontece en la periferia<sup>(10)</sup>.

Existen trabajos que afirman que el receptor NMDA es el único entre todos los receptores neurotransmisores que necesita de la unión simultánea de dos diferentes agonistas para su activación: glutamato y glicina.

El glutamato es considerado como el neurotransmisor excitatorio más potente existente en el SNC. No sólo actúa sobre el receptor ácido NMDA, también lo hace sobre el ácido a-amino-3hidroxi-5-metil-4-isoazolepropiónico (AMPA) y sobre la familia de los receptores metabotrópicos del glutamato (mGLuRs), llamados así porque están ligados por la proteína G a enzimas citoplasmáticas. La liberación del glutamato está determinada por la aferencia de estímulos breves y agudos que actúan sobre los receptores AMPA. Sin embargo, también se produce su liberación si se reciben a través de las fibras C estímulos repetidos de alta frecuencia, amplificándose y prolongándose la respuesta que ocurre a través de la acción de los receptores NMDA, proceso conocido como *wind-up*, ya mencionado anteriormente<sup>(15,30)</sup>.

Normalmente, un freno muy importante sobre la activación del receptor NMDA es provisto por el ión magnesio ( $Mg^{2+}$ ) extracelular, que ejerce un bloqueo voltajedependiente de la apertura de estos canales iónicos, pero en situaciones de continua estimulación es removido del receptor. Este realce de la activación del receptor NMDA ejerce su función en los estados inflamatorios y neuropáticos del dolor, y resulta en la activación y exacerbación de la hiperalgesia secundaria<sup>(10)</sup>.

Los bloqueadores voltajedependientes de los canales del receptor NMDA (MK-801, ketamina, dextrometorfano y memantina), usados en bajas dosis, han mostrado su eficacia con efectos adversos más tolerados, por lo que se sugiere su uso en la analgesia multimodal.

La ketamina es un derivado del ácido hidérgico, especialmente una acilciclohexidina relacionada con la fenciclidina y la ciclohexamina, que se ha estudiado con amplitud en animales y seres humanos con respecto a la capacidad analgésica, lo cual justifica la cotidianidad de su uso. Su preparado comercial contiene una mezcla racémica al 50% de los isómeros ópticos o enantiómeros que la componen. De este modo, la ketamina se presenta como S (+) ketamina y R (-) ketamina<sup>(31)</sup>. El isómero S (+) ha demostrado ser aproximadamente dos veces más potente que la mezcla racémica.

La neurofisiología de este fármaco es compleja, ya que interactúa con múltiples sitios de unión, incluyendo receptores de glutamato NMDA y no NMDA, receptores muscarínicos,

nicotínicos periféricos, monoaminérgicos y opioides. Además, también se ha descrito la interacción con canales iónicos dependientes de voltaje, tales como los de sodio ( $Na^+$ ) y los de calcio ( $Ca^{2+}$ )<sup>(12)</sup>. La inhibición de los canales de  $Na^+$  le aporta un efecto anestésico local modesto.

La acción analgésica es debida a una interacción entre los receptores de ketamina y los de opioides, fundamentalmente en el asta dorsal de la médula espinal; por lo tanto, puede ser beneficiosa en combinación con opioides, especialmente teniendo en cuenta la reducción de tolerancia que se produce tras los tratamientos prolongados con opioides.

También es conocido que la ketamina es capaz de originar una desconexión, disociación entre el tálamo, la corteza y el sistema límbico. De esta forma se origina analgesia, al evitar que los estímulos dolorosos lleguen a los centros del sistema límbico y cortical<sup>(32)</sup>.

En relación con el dolor postoperatorio, la ketamina indudablemente juega un gran papel en la prevención de lo que se ha llamado la activación del sistema pronociceptivo relacionado con los opioides y la tolerancia a los opioides<sup>(33,34)</sup>.

Otro importante inhibidor endógeno alostérico de la activación del receptor NMDA es el pH. La frecuencia de la apertura del receptor NMDA es reducida por protones  $H^+$  que superan el rango fisiológico de pH. Tan es así que a un pH 6.0, la actividad del receptor es suprimida casi completamente.

Adicionalmente a los mecanismos regulatorios, una forma interesante de inactivación  $Ca^{2+}$  dependiente del receptor NMDA es la constituida alrededor de la calmodulina<sup>(10)</sup>.

### Anestésicos locales

Los anestésicos locales interactúan en el bloqueo del dolor al fijarse en los canales de sodio de las raíces nerviosas en el estado inactivado, previniendo la activación subsecuente de los canales y el gran aflujo transitorio de sodio que se asocia con la despolarización de la membrana de estas estructuras. El resultado es que el potencial de acción de la membrana no se propaga porque nunca se alcanza el nivel umbral, es decir, los anestésicos locales mantienen alto el umbral de activación de las raíces nerviosas, ya sean autónomas, sensitivas o motoras<sup>(11,35)</sup>.

### Agonistas $\alpha$ -adrenérgicos

Sólo los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y, en particular, los  $\alpha_{2A}$ , concentrados mayoritariamente en el asta dorsal, han sido involucrados en las acciones antinociceptivas espinales de la noradrenalina (NA).

Aunque la NA tiene efectos facilitadores sobre las neuronas motoras, la evidencia indica que la proveniente de las fibras descendentes ejerce efectos inhibitorios en el procesamiento

nociceptivo a nivel medular. En diversas investigaciones ha sido demostrado que los mecanismos por los cuales la NA ejercería sus acciones antinociceptivas son la inhibición de la liberación de la sustancia P desde las aferencias primarias y también la inhibición de la actividad de neuronas convergentes de amplio rango dinámico, por la localización pre- y postsináptica de sus receptores, según se encuentren en las terminales de las aferencias primarias o en las neuronas de segundo orden, respectivamente<sup>(25)</sup>.

La clonidina es el  $\alpha_2$  adrenérgico más utilizado para la analgesia postoperatoria, siendo significativas sus acciones sedante y ahoradora de analgésicos. El empleo de clonidina viene limitado por efectos secundarios, como bradicardia hipotensión y sedación excesiva. La utilización conjunta en infiltraciones con anestésicos locales prolonga la analgesia y reduce los efectos secundarios.

Los beneficios de la dexmedetomidina, con mayor selectividad y menor duración de acción, todavía no están demostrados en el dolor postoperatorio<sup>(36,37)</sup>.

### Los cannabinoides

Los endocannabinoides (eCB) son derivados del ácido araquídónico. Sus receptores (CB1 y CB2) se expresan en todo el SNC y en los nervios periféricos. Los receptores CB1 y CB2 son receptores ligados por la proteína G. Actúan por inhibición sináptica retrógrada, haciendo que se reduzca la liberación del neurotransmisor glutamato de la neurona presináptica<sup>(38)</sup>.

Los cannabinoides poseen propiedades antinociceptivas en el dolor agudo. Dentro de los agentes conocidos se encuentra el  $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC), el cual actúa sobre los receptores CB1 y CB2.

Los eCB no están almacenados en vesículas, se sintetizan rápidamente mediante lípidos precursores en la membrana presináptica y son producidos principalmente por las macroglías en condiciones de neuroinflamación; por lo tanto, los CB2 son agonistas efectivos en la modulación del dolor de esta respuesta inflamatoria.

El ácido araquídónico produce prostaglandinas y, consecuentemente, por acción de la COX2, bradiquinina, sensibilizando las fibras C. En un estado inflamatorio puede perderse el efecto del eCB por su metabolismo por la COX2, y sus metabolitos pueden favorecer al estado pronociceptivo.

Los inhibidores de la COX2 pueden bloquear esta conversión, lo que hace entendible la interacción entre los inhibidores de la COX2 y los cannabinoides en el control del dolor, principalmente del crónico<sup>(39-41)</sup>.

Ejemplo de esto es la acción del N-araquidonoil-4-aminoenol (AM404), metabolito del acetaminofeno, el cual bloquea la hidrólisis enzimática de los eCB, prolongando la analgesia producida por estas sustancias<sup>(1,42)</sup>.

### Los gabapentinoides

Los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) están siendo utilizados desde hace más de una década para el manejo del dolor crónico; sin embargo, actualmente forman parte de las terapias analgésicas perioperatorias<sup>(43)</sup>.

Estructuralmente son vistos como análogos del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero realmente no se unen a él. El mecanismo de acción más aceptado hasta el momento es la interacción con subunidades de los canales de calcio  $\alpha$ -2- $\delta$  presinápticos, favoreciendo la disminución en el influjo de calcio a este nivel; reduce la presencia de glutamato, sustancia P y norepinefrina en la sinapsis, lo que resulta en una disminución de la hiperexcitabilidad neuronal. Otras posibles interacciones reportadas incluyen interacciones con el sistema de transporte del L-aminoácido, la hiperpolarización de los canales de potasio y la inhibición del receptor tipo AMPA, principalmente a nivel espinal, aunque esta interacción ha sido cuestionada recientemente<sup>(1,44)</sup>.

### La analgesia multimodal

La analgesia unimodal es insuficiente y las evidencias científicas apoyan la utilización de pautas multimodales<sup>(4,11,15)</sup>. La analgesia multimodal consiste en emplear simultáneamente varios fármacos que actúan en diferentes niveles para conseguir la antinocicepción bloqueando mediadores tisulares, mecanismos espinales de nocicepción, modificando la transmisión supraespinal y activando la inhibición descendente. Esta combinación de fármacos actúa por diferentes mecanismos de acción y produce un efecto sinérgico, aumentando su poder o potencia analgésica y mejorando su biodisponibilidad. También permite disminuir las dosis de las drogas empleadas y, de esta forma, reduce la posibilidad de aparición de sus efectos secundarios<sup>(27,45)</sup>.

Existe un interés creciente en utilizar los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano), agonistas alfa-2 (clonidina, dexmedetomidina) y corticoides (dexametasona) en combinación con AINE, opiáceos o técnicas locorregionales<sup>(21,32,46,47-49)</sup>.

### CONCLUSIONES

El vasto conocimiento alcanzado de la fisiopatología del dolor y la evidencia clínica revelan que es poco probable el tratamiento adecuado del dolor agudo postoperatorio con la administración de una terapia unimodal con opioides o los AINE, sino que se requiere de una terapia preventiva y multimodal mediante agentes que afecten la inflamación periférica, bloquen la actividad nerviosa aferente y modulen los procesos del dolor central. Esto

permite una disminución en los efectos adversos de los analgésicos empleados y las complicaciones inherentes al control inadecuado del dolor agudo postoperatorio, y

una mejor rehabilitación de los pacientes; estas ventajas se traducen en un incremento de la calidad de la asistencia médica.

## REFERENCIAS

- Restrepo GCE, Marriquie VH, Botero PLF. Gabapentina y pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? Rev Soc Esp Dolor. 2007;6:432-436.
- Landgraf SC, Marques RC, Pires OC, Constantino E, Leite VR, Posso MS, et al. Evaluation of postoperative analgesia in a university hospital. Rev Dol São Paulo. 2010;11:319-322.
- Wu ChL. Dolor agudo postoperatorio. In: Miller RD. Miller anestesia. 6a ed. España: Elsevier Esp S.A.; 2005:2729-2749.
- Reyes FA, de la Cala GF. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. Pat Ap Loc. 2006;2:176-188.
- Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. JAMA. 2002;288:629-632.
- López-Andrade JA, Almazán DA, Martín RJL, Samaniego MF, López-Andrade JMA, et al. Respuesta immune en el paciente quirúrgico: influencia de la anestesia y la transfusión sanguínea. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2000;47:67-80.
- Gálvez R, et al. Propuesta de nueva escalera analgésica para el dolor neuropático. Rev Soc Esp Dolor. 2006;6:377-380.
- Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Mangione S. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. J Pain Symp Man. 2005;30:485-491.
- Campiglia L, Consales G, De Gaudio AR. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control: a review. Clin Drug Investig. 2010;30:15-26.
- Ceraso OL. Dolor ketamina. Dynia. 2001;11:44.
- Barreda RL, Fontaine JC. Nuevas alternativas farmacológicas para analgesia postoperatoria multimodal. Rev Chil Anest. 2007;36:188-196.
- Bujedo BM, Biziuela IT, Santos SG, Garde RA. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. Rev Esp Anest Reanim. 2007;54:29-40.
- Reid RI. Acute postoperative pain management a review. Can J Urol. 2001;8:1394-1400.
- Torres LM. Dolor postoperatorio para cirujanos. Ergan (Esp). 2003;12:15.
- Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain becomes chronic? Br J Anaesth. 2010;105:i69-85.
- Gold M. Ion channels: recent advances and clinical applications. In: Flor H, Kaslo E, Dostrovsky JO, et al. Proceeding of 11th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2006: 73-92.
- Saper CB. The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci. 2002;25:433-469.
- Westfall TC, Westfall DP. Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. The McGraw-Hill Companies; 2006: 6-10.
- Aley KO, Levine JD. Role of protein kinase A in the maintenance of inflammatory pain. J Neurosci. 1999;19:2181-2186.
- Navas JMP, González GAM. Bases neuromédicas del dolor. Clínica y Salud. 2008;19:277-293.
- Wilden-Smith OH. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. Anesthesiology. 2006;104:601-607.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet. 2006;367:1618-1625.
- Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how and when? Reg Anesth Pain Med. 2006;31:1-3.
- Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. J Physiol. 1992;448:765-780.
- Hugo F, Miranda G. Receptor opioide. In: Jackier CJ, Logo NB. El dolor: aspectos básicos y clínicos. Stgo. Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda; 1997: 60-77.
- Navarrete VN. Anestesia intravenosa. In: Cabo de Villa ED, Brito CG, Bárzaga MA, Cabrera HS, Lois RM. Anestesiología clínica. Ed Cienc Med; 2006:149-198.
- Saralegui J, Balverde M, Baptista W, Amonte G, Lagomarsino A, Bounous A, et al. Unidad de dolor agudo postoperatorio. Casuística del Hospital de Clínicas. Rev Med Urug. 2006;22:66-72.
- Koppert W, Sittl R, Schuber K. Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hiperalgésia by S-ketamine and clonidine in humans. Anesthesiology. 2003;99:152-159.
- Gómez AC. Manejo farmacológico del dolor perioperatorio. Rev Mex Anest. 2007;1:240-245.
- D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. Br J Anaesth. 2008;101:8-16.
- Navarrete SV. Ketamina para anestesia intravenosa (experiencia cubana). In: Sepúlveda VP. La anestesia intravenosa II: Actualización en modelación, drogas y tecnología complementaria. Chile: Salesiano SA; 2006:122-145.
- González PSF. Ketamina epidural. Realidad y controversia. Rev Cub de Anest Rean. 2004;3:36-42.
- Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Ketamina perioperatoria para el dolor postoperatorio agudo. La Biblio Cochrane Plus 2008; 2. <http://www.update-software.com>
- Good P, Tullio F, et al. Prospective audit of short-term concurrent ketamina, opioid and antiinflamatory (triple agent) therapy for episodes of acute on chronic pain. Intern Med J. 2005;35:39-44.
- Kaba A. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. Anesthesiology. 2007;106:11-18.
- Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major surgery. Anesth Analg. 2004;98:153-158.
- Arcos AM, Molina B, Collado C, et al. Tratamiento farmacológico del dolor postoperatorio en cirugía ambulatoria. In: Manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. Madrid: Egon; 2006:36-40.
- Hosking RD, Zajicek JP. Therapeutic potential of cannabinoids in pain medicine. Br J Anaesth. 2008;101:59-68.
- Walker JM, Hohmman AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. Handb Exp Pharmacol. 2005;168:509-564.
- Jhaveri MD, Richardson D, Chapman V. Endocannabinoids metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. Br J Pharmacol. 2007;152:624-632.
- Bradshaw H. CB1-induced side effects of specific COX-2 inhibitors: a feature, not a bug. Pain. 2010;148:5.
- Hagestadt ED, Jonsson BA, Ermund A, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid mide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Biol Chem. 2005;280:405-412.

43. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurology*. 2006;13:1153-1169.
44. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentina para el dolor agudo y crónico. Bib Cochrane Plus. 2008;2:<http://www.update-software.com>
45. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques for ambulatory surgery. *Int Anesthesiol Clin*. 2005;43:197-204.
46. Curatolo M, Svetlicic G. Drug combination in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Res Clin Anaesth*. 2002;16:507-519.
47. Mendieta CL, Amador NP. Eficacia de la analgesia posquirúrgica que proporciona la aplicación local de nalbufina y bupivacaína versus morfina y bupivacaína en pacientes sometidos a cirugías electivas de abdomen. *Univ Nac Auton de Nic*. 2007.
48. Fernández-Dueñas V, Poveda R, Fernández A, Sánchez S, Planas E, Ciruela F. Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;98:331-336.
49. Vega COH, Jaime AFJ, Murillo LJ. Dexametasona en analgesia multimodal para control de dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica. *Arch Salud Sin*. 2013;7:11-15.