



Blancos terapéuticos en dolor postoperatorio

Dr. Orlando Carrillo-Torres,* Dra. Verónica Camacho-Vacherón*

* Adscrito del Servicio de Anestesiología del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

Colaborador de Red Mexicana PAIN OUT.
<http://www.painoutmexico.com>

Solicitud de sobretiros:

Dr. Orlando Carrillo-Torres
Av. Cuauhtémoc 590, Int. 204,
Col. Narvarte Poniente, 03020,
Benito Juárez, Ciudad de México, México.
E-mail: orlo_78@hotmail.com

Recibido para publicación: 15-01-2019

Aceptado para publicación: 11-03-2019

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

RESUMEN

Las dianas terapéuticas para el control en el dolor postoperatorio son cada vez más conocidas. Entre ellas se encuentran las implicadas en canales de voltaje, iónicos, transportadores, ligadas a proteínas G, de reconocimiento molecular, peptídicos, neutróficos, enzimáticos, citoquímicos, celular, epigenético y genético. Además, podemos dividir a las dianas terapéuticas en tres grandes grupos dependiendo de su interacción: las que actúan en el dolor agudo, aquéllos que irrumpirán en la generación de dolor crónico y los enfocados a la hiperalgesia. Claro está que casi todos están implicados en el mecanismo de los tres grupos de dolor, aunque infieren de manera más concisa en uno de ellos.

Palabras clave: Blancos terapéuticos, dolor postoperatorio.

ABSTRACT

The therapeutic targets for control in postoperative pain are increasingly well known. Among them are those involved in voltage, ion, transporter, G-protein, molecular recognition, peptide, neurotrophic, enzymatic, cytokinic, cellular, epigenetic and genetic channels. We can also divide the therapeutic targets into three large groups depending on their interference; those that act in acute pain, those that will break into the chronic pain generation and those focused on hyperalgesia. Of course, almost everyone is involved in the mechanism of the three pain groups although they infer more concisely in one of them.

Keywords: Therapeutic targets, postoperative pain.

Las definiciones de dolor han sido variadas a través de la historia, pero si lo conceptualizamos como «una experiencia angustiante asociada con daño tisular real o potencial con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales» podremos entender que lo que infiere son varios puntos: (i) orienta a pensar que el dolor se genera a partir de eventos ya vividos (experiencias); (ii) involucra tanto a estructuras anatómicas como a mecanismos fisiológicos ya identificados (aunque no en su mayoría); (iii) incluye la cosmovisión y los componentes afectivos que el individuo le proporciona; (iv) condiciona dicha experiencia a una lesión tisular claramente observable, potencialmente predecible o resultante de ambos u otros elementos; y (v) sugiere la interacción de todos estos mecanismos en la percepción de dicho fenómeno. Por tanto, al ser una experiencia subjetiva, lesiones similares provocan dolor que se pueden manifestar de diversas formas en distintos

pacientes. Contar con esta definición ayuda en la evaluación de los enfermos bajo la óptica de «realizar un diagnóstico certero que permita establecer y proporcionar una estrategia terapéutica eficiente»⁽¹⁾.

Desde un punto de vista fisiopatológico existen tres tipos de dolor (somático, visceral y neuropático). Pero sin duda son posibles varias formas de abordar el dolor, sobre todo si conocemos las dianas moleculares a las que el dolor se puede modular y relacionar.

Se sabe que la etiología del dolor postoperatorio es distinta de otras condiciones clínicas de tipo inmunológico como artritis reumatoide o fibromialgia, por lo que es un reto desarrollar analgésicos efectivos con base en mecanismos de acción de receptores específicos involucrados en las vías del dolor⁽²⁾.

Un problema que poco a poco se ha podido disminuir gracias a la ingeniería genómica y simuladores matemáticos,

Cuadro I. Dianas para la terapéutica en dolor, la relación entre ellas y la producción de dolor agudo, cónico e hiperalgesia y algunos medicamentos que pueden mediar en la generación de dolor. Se coloca por medio de cruces el impacto que presenta en cada tipo de dolor.

Dianas	Tiempo de expresión	Dolor agudo	Dolor crónico	Hiperalgesia	Opciones terapéuticas
Canales iónicos					
Canales Na ⁺ ligados a voltaje (NaV)	Inmediato-2 h	+++	++	+++	Gabapentina, pregabalina Anestésicos locales
Canales Ca ²⁺ sensibles voltaje tipo N (Cav2.2)	Inmediato-2 h	+++	++	+++	Pregabalina, dexametasona, ketamina
Canal sensible al ácido (ASIC3)	10 min-4 h	++	+	+	Anestésicos locales, capsaicina
NMDA	2-3 h	++	++	++	Ketamina, dextrometorfano, amantadina, metadona
AMPA/kainato	2-3 h	++	+++	++	Ketamina, dextrometorfano, amantadina
P2X7, CCR2	1-22 d	No	++	+++	Gabapentina, pregabalina
Receptores de potencial transitorio (TRP)	2-36 h	++	++	+++	Anestésicos locales Capsaicina, paracetamol, metamizol, cannabinoides
Transportador-neurotransmisor					
Células gliales satélite (GLAST, GLT1)	2 h-14 d	No	++	++	Ketamina, metadona
Acoplados a proteína G					
Serotonina (5HT)	Inmediato-8 h	+++	+++	+++	Anestésicos locales
Histamina (H1)	Inmediato-6 h	+++	+	+++	Anestésicos locales
GABA (GABAa, GABAb)	4-48 h	+	++	+++	Benzodiacepinas, barbitúricos, esteroides
Somatostatina tipo 2 (sstr2)	8 h	++	+	+++	Glucocorticoides, hormona de crecimiento
Receptor opioide (Mu)	Inmediato-4 h	+++	++	+++	Opioides
Receptor cannabinoide tipo 1,2 (CB)	2-6 h	+++	+++	+	Paracetamol, cannabis
Receptores encargados del reconocimiento de moléculas microbianas					
RecepToll (TLR)	4-30 d	No	++	+++	Sin evidencia
Factores péptidos y mediadores neurotróficos					
BDNF	5-42 días	No	+++	+	Sin evidencia
NGF	5-42 días	No	+++	+	Sin evidencia
Bradicininas	1-24 h	+++	++	No	Sin evidencia
CGRP	3-38 días	No	+++	++	Sin evidencia
C5a	4 h-3 d	++	+++	++	Sin evidencia
Endotelina 1	1-24 h	++	+	No	Sin evidencia
Neuropéptido Y	4 h-3 días	No	++	No	Anestésico local
NF-KB	2 h-3 d	No	++	No	Glucocorticoides, AINE
Citocinas					
TNF	5-20 d	+++	++	++	Anestésicos locales
IL 1B	1-22 d	+++	++	++	Anestésicos locales
IL6	4-48 h	+++	++	++	Anestésicos locales
IL10	4-48 h	+++	++	++	Anestésicos locales

es que los estudios realizados para identificar receptores involucrados en las vías del dolor se toman de animales y más comúnmente de roedores, sabiendo que la piel y sus características físicas distan mucho de parecerse a las del humano y aunque ciertamente existen otras opciones de estudios de investigación animal, siguen siendo un sistema generador de sesgos de gran importancia⁽³⁾.

Aun con estos detalles en la investigación, las dianas terapéuticas para el control dolor postoperatorio son cada vez más conocidas. Entre ellas se encuentran las implicadas en canales de voltaje, iónicos, transportadores, ligadas a proteínas G, de reconocimiento molecular, peptídicos, neutróficos, enzimáticos, citoquímicos, celular, epigenético y genético⁽⁴⁾.

Podemos dividir a las dianas terapéuticas en tres grandes grupos dependiendo de su sitio de acción: las que actúan en el dolor agudo, aquéllos que irrumpirán en la generación dolor

crónico y los enfocados a la hiperalgesia. Claro está que casi todos están implicados en el mecanismo de los tres grupos de dolor, aunque infieren de manera más concisa en uno de ellos⁽⁵⁾.

Al existir múltiples receptores que pueden servir como dianas terapéuticas, consideramos que la forma más didáctica de mostrar la interacción entre ellas para la generación de diferente tipo de dolor es mediante una tabla que exprese las características de cada diana y algunos medicamentos que funcionan para atenuar la respuesta algológica en ellos (Cuadro I).

Aún existen muchas dudas sobre el conocimiento en la generación del dolor, por lo que hay que individualizar a los pacientes hacia un tratamiento específico y dependiente de la sensibilidad de los receptores hacia los diferentes fármacos. Este objetivo estará abordado por la inmunogenética y disciplinas afines para los próximos años, con lo que se podrá individualizar eficientemente la terapéutica para el manejo del dolor.

Continúa cuadro I. Dianas para la terapéutica en dolor, la relación entre ellas y la producción de dolor agudo, crónico e hiperalgesia y algunos medicamentos que pueden mediar en la generación de dolor. Se coloca por medio de cruces el impacto que presenta en cada tipo de dolor.

Dianas	Tiempo de expresión	Dolor agudo	Dolor crónico	Hiperalgesia	Opciones terapéuticas
Enzimas					
Triptasa	4 h-5 d	No	No	+++	Sin evidencia
Caspasa 1	2-72 h	No	++	++	Sin evidencia
iNOS	4 h	+	+	++	Sin evidencia
NOS	4 h	+	+	++	Sin evidencia
MAP (P38,p-p38)	5-12 d	No	++	No	Sin evidencia
MEK (pERK1/2)	4 h	+	++	+++	Sin evidencia
MKP-3	5-12 d	+	++	+++	Sin evidencia
COX	4 h a 1-3 d	+++	+++	+++	AINE, glucocorticoïdes
MAO-B	4-10 d	+	+++	++	Ketamina, antidepresivos
Mecanismo epigenético					
DNA metiltransferasa	18-90 d	++	+++	++	Sin evidencia
HDAC	24-90 d	++	+++	++	Sin evidencia
HAT	24-90 d	++	++	++	Sin evidencia
DNA metiltransferasa	18-90 d	++	+++	++	Sin evidencia
Mecanismo genético					
Opioide (OPRM)	Sin evidencia	+++	+++	+++	Sin evidencia
Catecolaminas (MAO, COMT)	Sin evidencia	+++	+++	+++	Sin evidencia
Células					
Neutrófilos	2 h-2 d	++	+++	++	Anestésicos locales
Mastocitos	1 h- 2 d	+++	++	+	Anestésicos locales, glucocorticoïdes
Microglía	1-4 d	No	+++	++	Anestésicos locales
Astrocitos	1-4 d	No	++	+	Sin evidencia

Una poco (+), dos (++) moderado y tres (+++) importante. Sin evidencia se refiere a que no existe información en artículos hasta ahora. Realizado por: Orlando Carrillo Torres y Verónica Camacho Vacherón. Servicio de Anestesiología del Hospital General de México.

REFERENCIAS

1. Guo R, Zhao Y, Zhang M, Wang Y, Shi R, Liu Y, et al. Downregulation of stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology*. 2014;121:609-619.
2. Lee CH, Chen CC. Roles of ASICs in nociception and proprioception. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1099:37-47.
3. Kapur BM, Lala PK, Shaw JLV. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem*. 2014;47:13-14.
4. Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol*. 2014;13:587-599.
5. Wieskopf JS, Mathur J, Limapichat W, Post MR, Al-Qazzaz M, Sorge RE, et al. The nicotinic $\alpha 6$ subunit gene determines variability in chronic pain sensitivity via cross-inhibition of P2X2/3 receptors. *Pain*. 2015;287:1-14.