

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**OPTIMIZACIÓN DE ANALGESIA EN PACIENTES  
ORTOPÉDICOS POSTOPERADOS**

**ALUMNO: LUIS ESTEBAN SOTO SANDOVAL**

**TUTOR: DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ**

**SAN JOSÉ, NOVIEMBRE 2020**

## Tabla de Contenidos

<b>Contenido de Figuras .....</b>	<b>4</b>
<b>Contenido de Tablas.....</b>	<b>5</b>
<b>Agradecimientos .....</b>	<b>6</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>Planteamiento del Problema .....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
Objetivo General .....	12
Objetivos Específicos.....	12
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>15</b>
Antecedentes Históricos.....	15
Antecedentes Internacionales.....	16
Antecedentes Nacionales .....	19
<b>PROYECCIONES .....</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>21</b>
<b>Dolor.....</b>	<b>21</b>
<b>Analgesia.....</b>	<b>22</b>
Analgesia Preventiva.....	22
Analgesia Postoperatoria.....	22
<b>Historia del Dolor .....</b>	<b>23</b>
Civilizaciones Antiguas .....	23
Periodo Postrenacentista .....	26
Periodo Moderno.....	26

<b>Fisiopatología del Dolor</b> .....	27
Fibras aferentes primarias .....	27
Médula Espinal .....	31
Transmisión al Cerebro .....	37
Sistemas moduladores de la nocicepción: Sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y opioide endógeno .....	40
<i>Sistema Serotoninérgico.</i> .....	43
<i>Sistema Noradrenérgico.</i> .....	44
<i>Sistema Opioide Endógeno.</i> .....	45
Células de la glía .....	49
Lesión Tisular .....	51
Manifestaciones clínicas de la sensibilización nociceptiva. ....	57
<b>Tipos de Dolor</b> .....	58
Dolor postoperatorio agudo y crónico.....	58
<i>Prevalencia del dolor agudo postoperatorio.</i> .....	63
Tratamiento del Dolor Agudo Postoperatorio.....	64
Evaluación del dolor .....	87
<i>Escalas de Medición de la Intensidad del Dolor</i> .....	89
Técnicas de abordaje analgésica en cirugía ortopédica.....	95
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....	102
<b>Enfoque de la Investigación</b> .....	102
<b>Diseño metodológico</b> .....	102
<b>Criterios de inclusión</b> .....	103
<b>Criterios de exclusión</b> .....	103
<b>Fuentes de Información</b> .....	103
<b>Procedimiento de recolección y análisis de datos</b> .....	107
<b>Categorías de Análisis</b> .....	108

Categoría 1. Eficacia de las técnicas analgésicas actualmente utilizadas en artroplastia total de rodilla. ....	108
Categoría 2. Recomendación de analgesia multimodal preventiva como técnica principal. ....	108
Categoría 3. Valor del BNP en métodos analgésicos ortopédicos. ....	108
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>110</b>
<b>Categoría 1. Eficacia de las técnicas analgésicas actualmente utilizadas en ATR.</b> .....	<b>110</b>
<b>Categoría 2. Recomendación de analgesia multimodal preventiva como técnica principal.....</b>	<b>115</b>
<b>Categoría 3. Importancia del BNP para optimizar analgesia ortopédica. ....</b>	<b>119</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>124</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>124</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>127</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>128</b>

## Contenido de Figuras

Figura 1. Papiro de Hearst.....	24
Figura 2. Mandrágora.....	25
Figura 3. Dolor Nociceptivo.....	29
Figura 4. Activación de receptor ionotrópico y metabotrópico.....	31
Figura 5. Vías de transmisión del dolor desde la periferia hacia el cerebro.....	36
Figura 6. Vías aferentes del dolor.....	38
Figura 7. Modulación nociceptiva descendente.....	42
Figura 8. Activación de las células “on”, “off”.....	43
Figura 9. Células de la Glía.....	51
Figura 10. Activación de la terminación periférica de una fibra aferente primaria después de una lesión tisular.....	52
Figura 11. Fases de la sensibilización central.....	55
Figura 12. Sensibilización al dolor.....	58
Figura 13. Escalera analgésica de la OMS.....	67
Figura 14. Opioides semisintéticos derivados de la morfina.....	71
Figura 15. Nervios periféricos principales de la extremidad inferior.....	87
Figura 16. Escala numérica.....	93
Figura 17. Escala Visual Analógica (EVA).....	94
Figura 18. Escala verbal con 6 indicadores de intensidad.....	95
Figura 19. Bloqueo Femoral.....	98
Figura 20. Bloqueo IPACK.....	100
Figura 21. Bloqueo canal de Hunter.....	101

## Contenido de Tablas

Tabla 1. Evolución de Tratamientos Analgésicos.....	26
Tabla 2. Péptidos Opioides Endogenos.....	47
Tabla 3. Notas de Información.....	105

## **Agradecimientos**

Primero darle gracias a Dios por haberme puesto esa ilusión en el corazón de estudiar medicina, por haberme dado salud para poder llegar hasta aquí, sabiduría para enfocarme en las cosas que realmente importan y coraje para no rendirme en los momentos más oscuros de esta hermosa carrera.

Darle infinitas gracias a mis papás Luis y Gilma quienes han luchado siempre por darme todo lo que está a su alcance y a quienes les debo todo, a mis hermanos David y Rebeca y a mi novia Alicia, quienes sin su apoyo esto no hubiera sido posible. Gracias por levantarme cuando creí que no podía más, por siempre tener una palabra de aliento, por aguantarme en mis momentos más tensos de la carrera, por llorar conmigo mis batallas perdidas y brincar de la emoción con cada victoria. A ustedes que son mi fortaleza, gracias por que sin ustedes no hubiese llegado acá. Los amo familia.

Darle infinitas gracias a tío Chae, tía Ana y tía Marta por creer en mí y apoyarme, depositaron su ayuda económica vital para poder terminar mis estudios y toda una vida les voy a vivir en deuda.

Darle muchísimas gracias al doctor Honorio Pérez por aceptar ser mi tutor de tesis, acompañarme y guiarme en este nuevo proceso como lo es realizar una tesis y siempre estar con la mejor disposición de ayudarme. Sera recordado por siempre por un alumno agradecido y una familia que tiene puestas sus ilusiones sobre sus hijos, de corazón gracias doctor.

Agradecer a mis compañeros, amigos y colegas que conocí durante el recorrido durante el periodo de alumno y durante el internado, gracias por tantas luchas juntos, por las noches de desvelo haciéndonos compañía, por compartir nuestro poco conocimiento que íbamos adquiriendo día a día, por sus palabras de aliento y abrazos fraternales en cada caída, por celebrar juntos y por disfrutar con ustedes de esta etapa hermosa como lo fue la universidad, espero volverlos a encontrar en el camino y volver a reír de nuestras anécdotas.

## Resumen

El dolor es una experiencia universal pero única para cada individuo. El proceso patológico que culmina en una intervención quirúrgica es una de las principales fuentes de dolor, muchas veces abordado y manejado de manera subóptima o en entornos que carecen de la organización adecuada. Aproximadamente el 70% de los pacientes experimentan dolor severo en algún momento de su recuperación, y un 30% dolor moderado después de ser sometidos a un procedimiento quirúrgico

La analgesia multimodal produce un óptimo alivio del dolor por múltiples vías. La combinación de técnicas analgésicas y fármacos, poseen un efecto sinérgico o efecto aditivo con decremento del requerimiento para una medicación individual y de aquí una disminución de los efectos adversos. Ante la presencia de estrés quirúrgico, se producen respuestas endocrinas y metabólicas en el organismo. Estas vías, pueden ser blanco de niveles farmacológicos específicos adoptando abordajes multimodales de control del dolor. El enfoque de la analgesia multimodal para el manejo del dolor agudo postoperatorio es facilitar la rehabilitación del paciente, los abordajes multimodales combinados con protocolos de recuperación acelerada, pueden reducir el tiempo de estancia hospitalaria; esto ha sido mostrado que funciona con equipos quirúrgicos, de anestesiólogos, enfermeras y pacientes quienes trabajan juntos dentro de guías clínicas bien establecidas

Es por este motivo es que se realiza una revisión bibliográfica tomando en cuenta artículos de los últimos cinco años, con el fin de conocer más sobre las terapias analgésicas alternativas que ofrecen los agentes biológicos, en este caso, se realiza un análisis comparativo de eficacia entre analgesia multimodal, bloqueo nervioso periférico y una de las intervenciones ortopédicas más practicadas como la artroplastia total de rodilla con el objetivo de brindar información de la mejor opción terapéutica para estos pacientes, con el fin de proporcionar una alternativa para su mejora de calidad de vida.

Según los resultados obtenidos, se concluye que la analgesia multimodal es el “gold standard” para el tratamiento del dolor postoperatorio ortopédico, ayudado por técnicas como el bloqueo nervioso periférico para disminuir este flagelo y a su vez el consumo generalizado de opioides y sus múltiples efectos adversos.

## Abstract

Pain is a universal but unique experience for each individual. The pathological process that culminates in a surgical intervention is one of the main sources of pain, often addressed and managed in a suboptimal way or in environments that lack adequate organization. Approximately 70% of patients experience severe pain at some point in their recovery, and 30% experience moderate pain after a surgical procedure

Multimodal analgesia produces optimal pain relief through multiple pathways. The combination of analgesic techniques and drugs, have a synergistic effect or additive effect with decreased requirement for individual medication and hence a decrease in adverse effects. In the presence of surgical stress, endocrine and metabolic responses are produced in the body. These pathways can target specific pharmacological levels by adopting multimodal approaches to pain control. The focus of multimodal analgesia for the management of acute postoperative pain is to facilitate patient rehabilitation, multimodal approaches combined with accelerated recovery protocols can reduce hospital stay time; this has been shown to work with surgical teams, anesthesiologists, nurses, and patients working together within well-established clinical guidelines

It is for this reason that a bibliographic review is carried out taking into account articles from the last five years, with the purpose of knowing more about the alternative analgesic therapies offered by biological agents. In this case, a comparative analysis of efficacy between multimodal analgesia, peripheral nerve block and one of the most practiced orthopedic interventions such as total knee arthroplasty is carried out with the objective of providing information about the best therapeutic option for these patients, in order to provide an alternative for their improvement in quality of life.

According to the results obtained, it is concluded that multimodal analgesia is the "gold standard" for the treatment of orthopedic post-operative pain, helped by techniques such as peripheral nerve block to reduce this scourge and in turn the widespread consumption of opioids and their multiple adverse effects.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

El dolor postoperatorio está asociado a un estímulo nocivo que pone en marcha el mecanismo del dolor por activación de los 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 hasta convertirse en crónico. 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. (Minero, 2019).

A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos del dolor, de los nuevos fármacos y de métodos nuevos y más eficaces, el dolor agudo sigue estando mal tratado y su prevalencia en el medio hospitalario es elevada. El dolor postoperatorio quirúrgico es un factor predecible y su tratamiento sigue siendo insuficiente a causa principalmente que el personal de salud lo considera un problema menor derivado de la misma intervención quirúrgica (Sánchez, 2015).

El conocimiento de la incidencia y significancia del dolor postoperatorio es esencial para establecer programas de tratamiento efectivo, la gran mayoría de los pacientes que manifiestan dolor postquirúrgico lo refieren primordialmente durante el primer día donde sus características dependen del tipo de cirugía realizada. Generalmente el dolor postquirúrgico ortopédico es cuantificado como moderado, pero se ha reportado alta incidencia de dolor postquirúrgico de moderada a severa intensidad, con manifestación desde el 64% en cirugía de columna hasta 71% en cirugía de extremidades inferiores para países Latinoamericanos como en el caso de México (Domínguez, Sandoval, Domínguez, 2015).

Se destaca en ortopedia el uso de la analgesia multimodal, la analgesia regional, analgesia epidural en procedimientos específicos y la modalidad de Analgesia Aplicada por el Paciente (AAP). Las recomendaciones actuales se basan en minimizar la dosis de opioide postoperatorio para así evitar sus efectos secundarios y el elevado registro de abuso después de su uso crónico,

aplicar pautas multimodales y retirarlos precozmente cuando puedan ser sustituidos por otros analgésicos (Pérez *et al*, 2017).

Actualmente los pacientes ortopédicos son intervenidos bajo técnicas anestésicas regionales o generales a las que se les asocian bloqueos nerviosos periféricos para la analgesia postoperatoria. Entre ellos el bloqueo nervioso femoral es el más extendido, pero pese a conseguir una calidad analgésica adecuada del compartimiento anterior, provoca debilidad del musculo cuádriceps limitando la deambulaci3n y recuperaci3n. Similar a lo que ocurre tras el bloqueo de nervio ciático, responsable de la analgesia del compartimiento posterior, por lo que es mas utilizado el bloqueo del canal de los aductores o de Hunter ya que logra una calidad analgésica similar sin originar un bloqueo motor (Díaz, 2017).

Las técnicas de anestesia local infiltrativa de la capsula posterior de la rodilla en el intraoperatorio pueden proporcionar una calidad analgésica optima, pero no permiten el control estricto de las estructuras infiltradas y pueden tener complicaciones derivadas como punciones vasculares inadvertidas derivadas del próximo paso del paquete vascular poplíteo al lugar de infiltraci3n. Recientemente se ha descrito el bloqueo IPAK que logra una adecuada analgesia del compartimiento posterior de la rodilla sin originar bloqueo motor (Díaz, 2017).

Una manera de mitigar el peso en la salud pública es a través del control eficaz del dolor postoperatorio, que se ha convertido en una parte esencial de los cuidados perioperatorios y su adecuado tratamiento, junto a otros factores como la movilizaci3n y la nutrici3n precoz, se relacionan directamente con la disminuci3n de las complicaciones postoperatorias y de la estancia hospitalaria (Pérez *et al*, 2017).

El siguiente trabajo de revisi3n surge debido a la falta de informaci3n nacional, basados en la experiencia internacional que respalde la mejor alternativa terapéutica para los pacientes mayores de 18 años con respecto al tratamiento analgésico a seguir después de someterse a algùn procedimiento ortopédico en miembro inferior con los recursos disponibles a nivel de Seguridad Social, comparando los fármacos disponibles, así como las técnicas empleadas con mayor efecto analgésico.

De acuerdo con lo anterior mencionado es que se plantea la siguiente interrogante:

¿Ha sido la técnica multimodal ampliamente superior a las técnicas epidurales y analgésicas sistémicas utilizadas en los últimos 5 años y las nuevas tecnologías que se proyectan en el futuro cercano muestran marcada diferencia con las técnicas utilizadas actualmente?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Comparar la eficacia analgésica para el tratamiento del dolor ortopédico postoperatorio a través de distintas técnicas y fármacos más utilizados en la práctica quirúrgica en los últimos 5 años, a nivel global.

### **Objetivos Específicos**

Comparar las técnicas analgésicas utilizadas para el control del dolor postoperatorio en la artroplastia total de rodilla.

Determinar la efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando vía neuroaxial y sistémica para el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ortopédica.

Señalar el protagonismo del Bloqueo Nervioso Periférico en el abordaje y manejo del dolor postoperatorio.

## JUSTIFICACIÓN

El dolor postoperatorio está asociado a un estímulo nocivo que pone en marcha el mecanismo del dolor por activación de los nociceptores. En su producción, concurren todos aquellos neuromedadores y neuromoduladores de las vías de conducción y centros integradores del dolor y de persistir, puede evolucionar hasta convertirse en crónico. 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. (Minero, 2019).

La gran mayoría de los pacientes que manifiestan dolor postquirúrgico lo refieren primordialmente durante el primer día donde sus características dependen del tipo de cirugía realizada. Generalmente el dolor postquirúrgico ortopédico es cuantificado como moderado, pero se ha reportado alta incidencia de dolor postquirúrgico de moderada a severa intensidad, con manifestación desde el 64% en cirugía de columna hasta 71% en cirugía de extremidades inferiores para países Latinoamericanos como en el caso de México (Domínguez, Sandoval, Domínguez, 2015).

Para resolver este complejo problema, numerosas técnicas y diversos fármacos se han investigado. El objetivo principal del manejo adecuado de los fármacos consiste en optimizar la eficacia y minimizar la toxicidad.

A pesar del aumento en el interés por el manejo del dolor agudo postoperatorio y el desarrollo de diferentes modalidades de tratamiento del dolor, más de la mitad de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica experimentan un nivel inapropiado de DAP, incluso el porcentaje que aqueja este mal después de practicarse una intervención quirúrgica no ha cambiado mucho respecto a los últimos 20 años. En particular, el dolor tras la cirugía ortopédica se considera especialmente difícil de tratar, siendo el dolor agudo postoperatorio en la artroplastia total de rodilla el motivo más común de queja de los pacientes operados con el que se enfrentan los cirujanos (Maheshwari *et al*, 2015).

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 donde aumenta su potencia analgésica, disminuye sus dosis y reduce la posibilidad de aparición de sus efectos secundarios.

Actualmente el concepto más aceptado en el tratamiento del DAP tras la cirugía ortopédica es la analgesia multimodal que se refiere al uso de más de dos fármacos o modalidades analgésicas, con diferentes mecanismos o sitios de acción, consiguiendo así efectos sinérgicos. Por ello, hoy en día, el anestesiólogo cuenta en el medio hospitalario con varias posibilidades analgésicas, así como las combinaciones de ellas, para el tratamiento del DAP. Y la elección del tratamiento analgésico entre las distintas modalidades disponibles deberá basarse en una valoración conjunta de las ventajas y desventajas de cada uno de los métodos, de la técnica quirúrgica utilizada, y de las características del hospital donde se realiza.

En cirugías como la artroplastia total de rodilla el bloqueo del nervio femoral se recomienda como técnica de elección para el tratamiento del DAP como parte del régimen terapéutico analgésico multimodal. El uso de la ecografía para la realización de este bloqueo, permite la visión directa del nervio femoral y esto ha disminuido ostensiblemente la tasa de complicaciones de esta técnica analgésica. Además los últimos estudios han demostrado que la asociación de dexametasona al anestésico local prolonga el efecto analgésico del bloqueo nervioso periférico (Sinatra et al, 2014).

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 en el ambiente cotidiano de la Seguridad Social costarricense.

## ANTECEDENTES

### Antecedentes Históricos

Se ha intentado mitigar el dolor en las distintas intervenciones quirúrgicas, muy limitadas, porque el dolor operatorio constituía junto con la infección y la deficiente hemostasia, un impedimento insalvable que durante siglos ha impedido llegar a realizar una intervención quirúrgica prolongada. El descubrimiento de la anestesia, junto con la aparición del método antiséptico y hemostasia, posibilitó el desarrollo de la cirugía práctica: aumento en el número de intervenciones, mejoría en las técnicas utilizadas, etc (Gancedo, 2006).

El hombre primitivo creía que el dolor estaba localizado en el cuerpo y que lo causaban demonios, humores malignos o espíritus de muertos que entraban en el cuerpo a través de orificios. Por su parte, los sumerios, en el año 4000 a.C., empleaban el *hulgil* o planta de la alegría, como llamaban a la adormidera. Esta es la primera referencia histórica que poseemos del uso de opio (Pérez-Cajaraville, 2005).

En la edad media en Europa, En la Universidad de Bolonia, el dominico fraile *Teodorico* (1205-1298), destacó por su habilidad quirúrgica y médica. Usó esponjas empapadas con mandrágora y opio ya que los vapores desprendidos por estas ocasionaban profundo sopor. Para acelerar la recuperación de la consciencia, se hacía respirar vinagre empapado en otra esponja. Dicha técnica se mantuvo así, casi 300 años en Europa (Pérez-Cajaraville, 2005).

La popularidad del opio y su consumo se disparó en los siglos XVIII-XIX, era barato, de libre circulación, e incluso bebido sustituyendo a la ginebra en altas clases sociales. En 1853, la esposa de un médico de Edimburgo, Alexander Wood, padecía un cáncer incurable; él inventó la aguja hipodérmica precisamente para inyectar morfina a su esposa. Esta fue la primera en recibir esta droga por vía endovenosa, tres años después y gracias a la primera fábrica de agujas en EE. UU., la morfina desplazó definitivamente al opio en mundo occidental (Pérez-Cajaraville, 2005).

A finales del siglo XIX en la práctica de la anestesia quirúrgica se utilizaba el óxido nitroso, el éter y el cloroformo, bien fuera de forma combinada o por separado. La existencia

de efectos secundarios, el desconocimiento de las dosis adecuadas y la poca experiencia de los profesionales de la época que administraban estos gases y vapores anestésicos, condujo a la aparición del médico especialista en anestesia (Pérez-Cajaraville, 2005).

En 1885, Halsted leyó las conclusiones del trabajo del médico peruano Moreno Maíz titulado "Investigaciones químicas y fisiológicas sobre la coca del Perú y la cocaína", en el que concluía lo siguiente: es notable que ninguna de las inyecciones de cocaína haya anulado jamás las capacidades motoras, pero si han abolido las sensitivas". Esto le condujo a realizar los primeros bloqueos con inyecciones de soluciones de cocaína intraneural, dando lugar a la primera anestesia de conducción (Pérez-Cajaraville, 2005).

El 16 de agosto de 1898 August Karl Gustav Bier realizó la primera anestesia raquídea mediante la introducción en el canal medular de 3mL de solución de cocaína al 0.5%. El 24 de agosto de dicho año, Bier y su ayudante Hildebrandt experimentando sobre ellos mismos, se inyectaron una solución de cocaína al 1% en el canal medular lumbar. Los resultados de dichos experimentos dieron lugar a la aparición de la anestesia lumbar intradural, subdural o raquídea (Gancedo, 2006).

### **Antecedentes Internacionales**

Estañón-García et al (2008) desarrollaron una investigación llamada "Comparación entre morfina intratecal a dosis alta contra baja en cirugía de columna lumbar para control de dolor postoperatorio" con el objetivo de demostrar que los opioides por vía intratecal proveen una satisfactoria analgesia post operatoria, siendo efectiva en el control agudo del dolor en las primeras 24 horas después de cirugía. Se incluyó 87 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, de 44 y 43 pacientes cada uno. A un grupo se le administró por vía intratecal sulfato de morfina 200 µg y bupivacaína 15 µg al 0.375% y al otro grupo sulfato de morfina 500 µg y bupivacaína 15 mg al 0.375%, además de anestesia general balanceada a ambos grupos, dicho estudio concluyó que dosis mínimas de sulfato de morfina son efectivas y seguras para analgesia postoperatoria en cirugía de columna lumbosacra, con una incidencia menor de reacciones adversas.

Coronado (2013) realizó la investigación denominada “Pregabalina como coadyuvante analgésico en cirugía ortopédica” con el objetivo de determinar la relación en el uso de pregabalina con la disminución de fentanil transoperatorio y nivel de dolor postoperatorio en una muestra de 140 pacientes divididos en 2 grupos a los que 70 se les aplicó el medicamento (CP) y 70 no se les aplicó (SP). Concluyendo que el grupo (CP) disminuyó su percepción del dolor postoperatorio en 3-4 según la escala visual del dolor mientras que el grupo (SP) se mantuvo en 5-6, aunque no hubo disminución en los requerimientos de fentanilo donde ambas muestras se mantuvieron en un promedio de 400 mcg.

El estudio de Clarke *et al* (2014) llamado “Perioperative gabapentin reduces opioid consumption and improves inpatient rehabilitation but not post-discharge outcomes after total knee arthroplasty with peripheral nerve block” realizado en 39.140 pacientes, sin opioides previos, mayores de 60 sometidos a artroplastia de rodilla, registra un 45 % de uso continuado de opioides a los 6 meses y un 36 % al año. El problema no es la indicación de los opioides en el dolor moderado-intenso, sino su administración en dolor leve-moderado y las pautas continuadas sin control, más allá de los primeros días del postoperatorio.

Pöpping *et al* (2014), realizaron el metaanálisis denominado “Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”, con el objetivo de analizar los ensayos publicados sobre morbimortalidad y analgesia epidural, que incluyen a 9.044 pacientes, 4.525 con analgesia epidural. Se registra una disminución de la mortalidad en el grupo epidural frente a la analgesia sistémica de (3,1% vs. 4,9 %). La analgesia epidural disminuye significativamente la incidencia de arritmias, depresión respiratoria, atelectasias, neumonía, íleo, náuseas y vómitos postoperatorios, acelerando la recuperación del tránsito intestinal. No obstante, se registra mayor incidencia de hipotensión (8,8% vs. 2,3%), prurito, bloqueo motor y retención urinaria.

Deras, Duarte, Salazar (2014) realizaron una investigación denominada “Efecto analgésico postoperatorio de morfina intratecal a dosis única en cirugía ortopédica” con el objetivo de determinar la efectividad analgésica postoperatoria de administrar dosis única de morfina intratecal a sujetos sometidos a cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores, donde se evaluó a 80 pacientes dividiéndolos en 2 grupos a los que a la mitad se les administró morfina y la otra mitad no se le administró. Se determinó que la administración de morfina intratecal a dosis única de 100 µg en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores

retrasa el aparecimiento del dolor en el post operatorio inmediato, disminuyendo la necesidad de utilizar medicamentos de rescate.

Salamea (2015), realizo un estudio llamado “Analgesia trans y postoperatoria; bloqueo de nervios periféricos con neuro estimulador versus analgesia endovenosa convencional en cirugía traumatológica y ortopédica en el hospital pediátrico Roberto Gilbert Elizande” el cual tenía como objetivo evaluar a 120 pacientes intervenidos quirúrgicamente de patología ortopédica la percepción del dolor según la escala analógica visual de números o caras y la escala CHEOPS a los 60 y 120 minutos postcirugía, se dividieron en 2 grupos aplicándose al grupo 1 anestesia general más bloqueo nervioso periférico con neuro estimulador y al grupo 2 anestesia general convencional.

Según los resultados obtenidos se determinó que el dolor postoperatorio fue significativamente menor en el grupo 1 con una reducción del dolor del 100%, y en el grupo 2 se determinó dolor leve el 53%; 22% moderado; 25% sin dolor a los 60 minutos postcirugía. A los 120 minutos tras la cirugía, la curva de dolor determino que el grupo 1 no presento dolor en un 100%, y que los pacientes del grupo 2 presentaban el 70% dolor leve; 3% moderado, y 27% no presentaron dolor.

Newman, Bateman, Wunsch (2016), en el estudio realizado en los periodos 2004, 2008 y 2012, en 155.297 pacientes sin uso previo de opioides, intervenidos de artroscopia de rodilla llamado “Inappropriate opioid prescription after surgery” el cual tenía como objetivo evaluar el requerimiento de opioides en el postoperatorio, donde un 70 % de estos pacientes sometidos a artroscopia seguían consumiendo opioides a los 7 días del postoperatorio, sobre todo oxicodona más paracetamol.

Aguilera *et al* (2016) en su revisión denominada “Analgesia postoperatoria en artroplastia total de rodilla”, concluyen que la forma más adecuada de prevenir la morbilidad quirúrgica en el periodo postoperatorio es un abordaje multimodal; en el cual, las técnicas de analgesia regional ecoguiadas desempeñan un rol fundamental y nos propone el Bloqueo Neural Femoral como el “patrón de oro” en pacientes postoperados de ATR, y da pie a nuevos métodos como el Bloqueo del Canal Aductor o la crioneurolisis para seguir estudiando su eficacia.

Díaz (2017) realizó la investigación denominada “Evaluación de dos tipos de bloqueo nervioso periférico para la rehabilitación precoz tras artroplastia total de rodilla” en 78 pacientes, se planteó como objetivo comparar la técnica anestésica del bloqueo nervioso femoral (BNF) con la asociación del bloqueo del canal de Hunter al bloqueo IPAK (H+I), donde se logró evidenciar que los pacientes del segundo grupo (H+I) presentaron menores valores en la escala visual del dolor para los tiempos de postoperatorio 6h, 12h, 24h, 36h y 48h, así como menor requerimiento de opioide de rescate y mayor fuerza muscular estática.

### **Antecedentes Nacionales**

Se realizó una investigación en diversas bases de datos internacionales y nacionales como BINASS, PubMed, Scielo, Campus Virtual de Salud Pública, INCIENSA, Biblioteca Virtual en Salud, CCP con el fin de ubicar información útil sobre analgesia ortopédica postoperatoria y no se encontró información razonable sobre antecedentes nacionales para esta investigación a excepción de una revisión bibliográfica de la Asociación Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines.

Quinde (2017) realizó una investigación llamada “Dolor Postoperatorio: Factores de Riesgo y Abordaje” donde nos expone la importancia de individualizar cada paciente para proveerle una mejor resolución postoperatoria con las herramientas disponibles en cada centro de salud en específico, además se debe comprender que el manejo del dolor subóptimo no se debe a una falta de drogas efectivas o técnicas sino que en su mayoría responde a la falta de abordaje organizado y multidisciplinario que utilice los tratamientos existentes; así como a una valoración integral previa para identificar grupos de riesgo y posible trayectoria del dolor.

## PROYECCIONES

El presente trabajo pretende colaborar a mejorar la escogencia de la terapia farmacológica adecuada en el alivio del dolor postoperatorio, ya que se espera que los resultados que se obtengan de esta investigación permitan a los profesionales de la salud tener una perspectiva más amplia sobre el manejo adecuado de esta afección basándonos en la última Guía del Manejo del Dolor Agudo Postoperatorio (2016) de la American Pain Society, sumada la recopilación de revisiones más recientes que abordan este tema. Así mismo, se busca que este estudio permita a los encargados de la salud, disminuir la incertidumbre al elegir el medicamento más eficaz entre los que se analizarán en este trabajo, en caso de ser necesario.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En este apartado se definirán conceptos asociados al tema de la investigación, tales como la fisiopatología del dolor, analgesia multimodal, opioides, AINES, así como aspectos específicos de cada uno de ellos.

### **Dolor**

Históricamente se ha fracasado a la hora de englobar en una sola definición, la enorme complejidad y multitud de aspectos y variantes que presenta el dolor; todos sabemos perfectamente a qué nos referimos cuando hablamos de qué es el dolor y sin embargo no significa lo mismo para ninguno de nosotros. Se han propuesto gran número de definiciones del dolor lo cual refleja la enorme dificultad para encontrar una definición exacta. El término dolor es definido en la última Edición (2.a) del Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española, basado en su etimología latina

(dolor-oris) como: “aquella sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior” y también como “un sentimiento, pena o congoja que se padece en el ánimo” Timoneda, F. (1995).

Adicional a lo expuesto en el párrafo anterior, Albarracín, A. (2007) nos dice que: La mejor definición para Dolor es dada por la “Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP Internacional Association for Study of Pain), “Dolor es una experiencia sensorial y emocional no placentera que se asocia con daño tisular real o potencial, o que se describe desde el punto de vista de ese daño”

El dolor no solo afecta la calidad de vida de las personas, sino que también golpea las economías de los países, así como nos lo expone Guzmán *et al*, (2001) en una reciente revisión presenta en su discusión que los costos humanos y financieros de la discapacidad causada por dolor lumbar representa un impacto económico de 1,7% del producto interno bruto de un país desarrollado.

## **Analgesia**

La Real Academia de la Lengua Española (2020) define la analgesia como “la falta o disminución de las sensaciones dolorosas, que no afectan a los demás sentidos”.

En un sentido más práctico lo podríamos definir como la eliminación de la sensación de dolor mediante el bloqueo artificial de las vías de transmisión del mismo y/o de los mediadores dolorosos, o por desconexión de los centros del dolor.

### **Analgesia Preventiva**

Es un concepto utilizado en anestesiología y más específicamente el área dedicada al control del dolor agudo postoperatorio, administrando medicamentos antes de que se produzca el estímulo nociceptivo.

Los objetivos primordiales de la analgesia preventiva son:

- Evitar la sensibilización central y periférica producida por la lesión quirúrgica.
- Disminuir la hiperactividad de los nociceptores.
- Evitar la amplificación del mensaje nociceptivo.

Su efectividad está controvertida debido a que los beneficios fueron positivos cuando la analgesia se mantuvo en el postoperatorio Kelly, D. (2001).

### **Analgesia Postoperatoria**

La analgesia perioperatoria pretende evitar la sensibilización central y periférica, así como la amplificación del mensaje nociceptivo producido por la agresión quirúrgica.

La analgesia postoperatoria debe realizarse en todos los periodos:

- Postoperatorio inmediato (primeras 24 horas).
- Postoperatorio mediato (24-72 horas).
- Postoperatorio tardío (mayor de 72 horas).

A pesar de que las técnicas quirúrgicas han mejorado, en muchos casos no se realiza un adecuado control del dolor postoperatorio, lo que conlleva un incremento de la estancia en el hospital y predisponer a complicaciones Carr, B (1999).

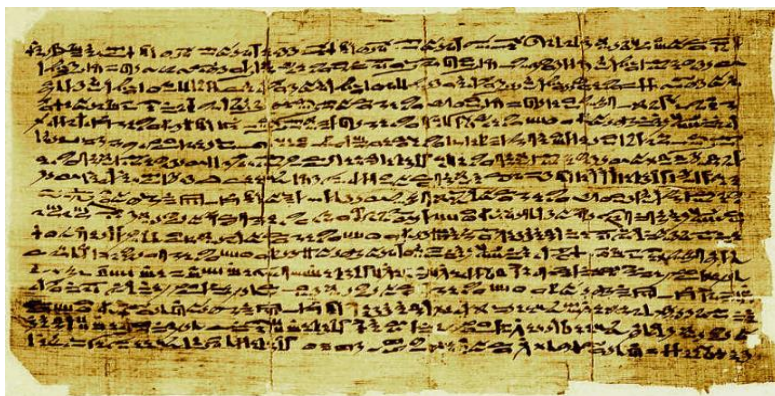
## Historia del Dolor

### Civilizaciones Antiguas

El hombre primitivo creía que el dolor estaba localizado en el cuerpo y que lo causaban demonios, humores malignos o espíritus de muertos que entraban en el cuerpo a través de orificios. Por lo tanto, tapaban o sacaban por ellos a los espíritus malignos Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

Por su parte los sumerios en el año 4000 a.C., empleaban el *hulgil* o planta de la alegría, como llamaban a la adormidera. Esta es la primera referencia histórica que poseemos del uso de opio. Asi mismo, las civilizaciones del antiguo Egipto (1000-1500 a.C.) comenzaron a usar narcóticos vegetales, como adormidera, mandrágora y el *cannabis* (hachís) (Papiro de Hearst) que se cultivaban en India y Persia Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

Figura 1. Papiro de Hearst



Nota: Wikipedia, 2020.

Figura 2. Mandrágora



Nota: Emery, 2005. p.10.

Posteriormente los indígenas americanos incas, durante los años 400-700 a.C. tenían la creencia de que la hoja de coca representaba un regalo de Manco Capac, hijo del dios del Sol, en compensación por todo el sufrimiento humano. Este regalo producía "*satisfacción al hambriento, vigor al cansado y olvido de las miserias al desdichado*". Ellos empaquetaban las hojas en forma de bola llamada "*cocada*". Las cocadas eran vertidas sobre la herida quirúrgica, mezcladas con cal o ceniza y saliva del cirujano, para producir analgesia. Podríamos considerarlo como el principio de la "*anestesia local*", llegando incluso a realizar trepanaciones con esta primitiva técnica Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

Por su parte, en la antigua Grecia hubo numerosos avances como la creación de los templos de Esculapio (dios de la medicina), precursores de los centros de salud, donde los sacerdotes les administraban pociones, vendajes y energías místicas (opio). La primera piedra organicista de dolor la pusieron algunos sabios griegos, quienes defendieron la tesis de que el cerebro era el órgano regulador de las sensaciones y dolor. Otro gran grupo, encabezado por Aristóteles, defendía la teoría de que el dolor viajaba a través de la piel, por la sangre hasta el corazón Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

Después de caer el imperio griego, era el turno del imperio romano en auge quienes tampoco se iban a quedar atrás con sus adelantos en diversas áreas, incluida la médica. Se destaca la labor de Galeno, entre otras cosas, por su contribución al entendimiento del dolor y descripción del sistema nervioso relacionándolo directamente con el cerebro ha sido extremadamente avanzada para su época. Negaba la idea de un alma inmortal causante de dolor, con lo que fue considerado anticristiano e ignorado su doctrina. Definía el dolor como una sensación originada en el cerebro y utilizaba hojas de plantas como apósitos para úlceras y heridas abiertas. Con él nace la polifarmacia Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

Posteriormente, durante la edad media se destacó el uso de mandrágora, opio y éter como tratamientos analgésicos y anestésicos. Leonardo da Vinci con su detallada descripción anatómica de los nervios en el cuerpo humano, los relaciona directamente con el dolor, confirmando así la teoría galénica sobre el cerebro como motor central del dolor. Otra práctica comúnmente utilizada durante este periodo fue el uso de la crioadnestesia, donde fueron ampliamente utilizadas en las batallas Napoleónicas como preparación para amputaciones y heridas de guerra. Ya culminando este periodo nos encontramos con el siglo XVII, en Inglaterra, donde se inyecta opio intravenoso mediante el cañón de una pluma siendo considerable el avance en el desarrollo de la "anestesia intravenosa" Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

Tabla 1. Evolución de Tratamientos Analgésicos

TABLA HISTÓRICA	
FECHA	TRATAMIENTOS
9.000 a.C.	Ritos mágicos, hechizos, sacrificios, plantas
4.000 a.C.	Adormidera
3000 a.C., Mesopotamia	Exorcismos Plantas (mirto)
2.000 a.C., China	Acupuntura y <i>moxibustión</i>
1.000-1.500 a.C., Egipto	Purgas Plantas ( <i>cannabis</i> , mandrágora)
300-400 a.C. Grecia	Anestesia inhalatoria Electroestimulación (anguilas)
S. I-Roma	Polifarmacia
S. II-XVII	Curares, éter y <i>Laudanum</i> Crioanalgesia y analgesia endovenosa
S. XVIII	Mesmerismo y electroterapia Anestesia moderna
S. XIX	Hipnosis, terapia física Aspirina, óxido nítrico, éter y opioides Anestésico local y analgesia peridural
S. XX	Fenolización Analgésia multidisciplinar Cordotomía, lobotomía, neurotomías Estimulación talámica Neuromodulación

Nota: Pérez-Cajaraville, 2005. p.6.

### **Periodo Postrenacentista**

Luego de la revolución intelectual que marcó el Renacimiento, muchos avances se vieron reflejados en las ciencias paramédicas como anatomía, física o química. Así, después del siglo XVIII se pasa de un tratamiento analgésico-anestésico completamente empírico a una época científica, la cual, perdura hasta nuestros días. El nacimiento de "la anestesia moderna" y la "analgesia farmacológica" marcó esta época. En 1774 el sacerdote inglés, Joseph Priestley, descubre y prepara el oxígeno, óxido nitroso y el nítrico, etc. El óxido nitroso, considerado por años mortal, pero en 1796 un ayudante de cirugía decide aspirar el gas. Experimentó una serie de sensaciones placenteras y extraordinarias. Un día, en la pequeña localidad inglesa de Penzance, inhaló el gas varias veces para mitigar el dolor de una afección dental, dándose cuenta que era analgésico, podía masticar y además, no podía parar de reír Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

Por su parte, en Alemania se abre camino para la investigación de principios activos procedentes de plantas con Serturmer, farmacéutico de Westphalia, quien se dio cuenta que al tratar el opio con amoniaco observaba unos cristales blancos, que purificó con ácido sulfúrico y alcohol. Estos "residuos" producían sueño en los animales, lo denominó morfium (1804) en honor al dios del sueño Morfeo. Probó la morfina durante una afección dental apreciando una considerable disminución del dolor. Serturmer revelaría los misterios del beleño, mandrágora, belladona, entre otros, dejando de ser hierbas diabólicas para surtir a la Medicina de alcaloides y analgésicos. En 1827, E. Merck & Company comercializó por primera vez la morfina Pérez-Cajaraville, J. *et al* (2005).

### **Periodo Moderno**

Hacia inicios de 1900, Alfred Einhorn sintetiza el primer anestésico local sintético: la novocaína (1904). Poco después H. Braun añadió adrenalina a la cocaína mejorando su duración de acción. Estos avances de los anestésicos locales llevan al desarrollo de la anestesia regional por G. Labat y R. Matas, en 1916. Siguiendo la línea del desarrollo de la analgesia, en 1953 el doctor J. Bonica publica un libro de 1.500 páginas exclusivamente sobre tratamiento

del dolor "The Management of Pain", permaneciendo hoy en día como referencia a nivel mundial. El impulso del Dr. Bonica ha sido fundamental para el siglo XXI, pues hasta 1960 no existían especialistas en dolor (Pérez-Cajaraville, J. *et al* 2005).

## **Fisiopatología del Dolor**

### **Fibras aferentes primarias**

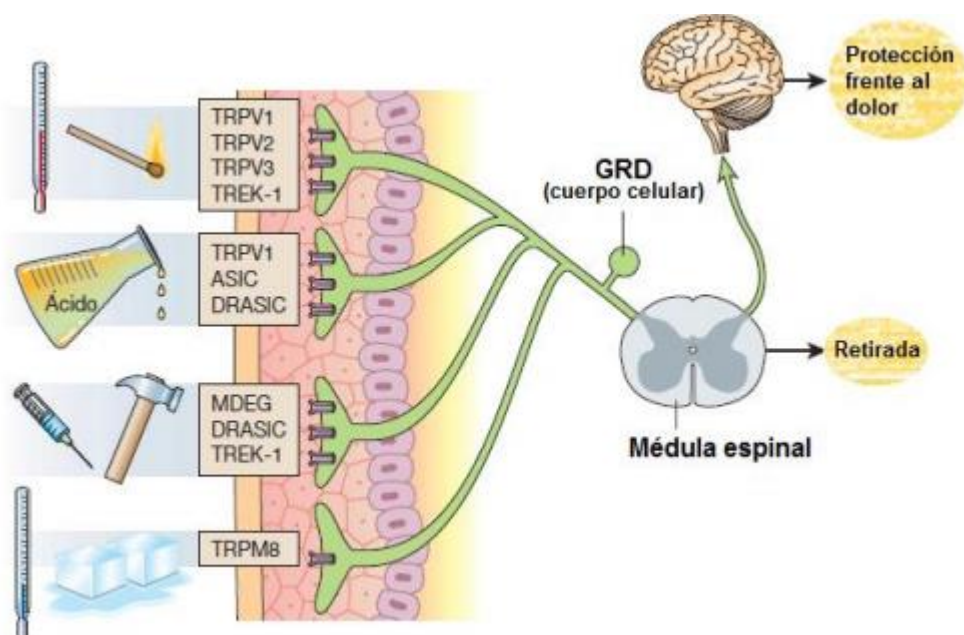
Los estímulos nocivos de tipo térmico, mecánico o químico activan estructuras situadas en las terminaciones periféricas de las fibras aferentes primarias (FAP) llamadas nociceptores. Los nociceptores poseen propiedades biofísicas y moleculares que les permiten seleccionar y responder solo cuando la intensidad del estímulo alcanza niveles elevados y son potencialmente dañinos (Basbaum *et al*, 2009). El dolor nociceptivo se considera por tanto un mecanismo de alerta que se activa para impedir un daño orgánico o tisular.

Así mismo, los nociceptores son terminaciones nerviosas libres ampliamente distribuidas por todo el organismo, como en la piel, tendones, articulaciones y órganos vitales, por tanto, son capaces de detectar dolor cutáneo, somático y visceral. En los tejidos somáticos superficiales (p. ej. la piel) existe una mayor densidad de nociceptores, lo que permite la localización exacta del estímulo doloroso.

Debido a su morfología, los nociceptores se consideran neuronas pseudo-unipolares con una prolongación periférica y otra central. La proyección periférica capta las señales nocivas y las transmite al soma celular y posteriormente a la rama central que penetra en el asta dorsal de la medula espinal (ADME), estableciendo la primera sinapsis. El conjunto de cuerpos celulares de estas neuronas conforma el ganglio posterior o ganglio de la raíz dorsal (GRD) (Scholz y Woolf, 2002).

Ambas terminaciones del nociceptor expresan proteínas que se sintetizan a nivel de los GRD. Un nociceptor puede enviar y recibir información (mensajes) por cada una de sus terminaciones celulares (periférica o central); aunque ambas responden a los cambios en la concentración de moléculas endógenas (p. ej., pH, lípidos, neurotransmisores) que regulan la intensidad de la respuesta, solo la terminación periférica responde a estímulos ambientales nocivos (calor, frío, estímulos mecánicos) (Scholz y Woolf, 2002).

Figura 3. Dolor Nociceptivo.



Nota: García 2005. p.15.

Hay dos tipos principales de nociceptores, los mielinizados o fibras A $\delta$  y las fibras C no mielinizadas. Los nociceptores A $\delta$  tienen un diámetro aproximado de 2-5  $\mu\text{m}$ ; son fibras aferentes que transmiten el dolor agudo, rápido y bien localizado. Tienen una velocidad de conducción de aproximadamente 5-25 m/s. Las fibras A $\delta$  se pueden subdividir en dos clases principales: Tipo I, que responden a estímulos químicos, mecánicos y a la temperatura con un umbral de activación alto (>50°C), aunque si el estímulo persiste, pueden activarse a temperaturas más bajas. Los nociceptores A $\delta$  Tipo II, también se activan por calor, pero tienen un umbral de activación más bajo, y un umbral mecánico muy alto. Deben distinguirse de los nociceptores A $\beta$  que tienen un diámetro mayor y responden a estímulos mecánicos inocuos (tacto y propiocepción) (Julius y Basbaum, 2001).

El segundo tipo de nociceptor son las fibras C no mielinizadas, que tienen un diámetro de 0.2-1.5  $\mu\text{m}$ ; transmiten el dolor mal localizado, o “segundo dolor”, de aparición más lenta (Basbaum *et al*, 2009). Muestran una velocidad máxima de conducción de 2 m/s y en la especie humana, representan la mayor parte de los nociceptores de la piel. Las fibras C se consideran polimodales, es decir son sensibles al frío, al calor, a estímulos mecánicos y a sustancias químicas como la capsaicina o la histamina. No todas las fibras C son nociceptores, las fibras

C de bajo umbral de activación están asociadas al vello y median el tacto (agradable) o la sensación de picor (Perl, 2007).

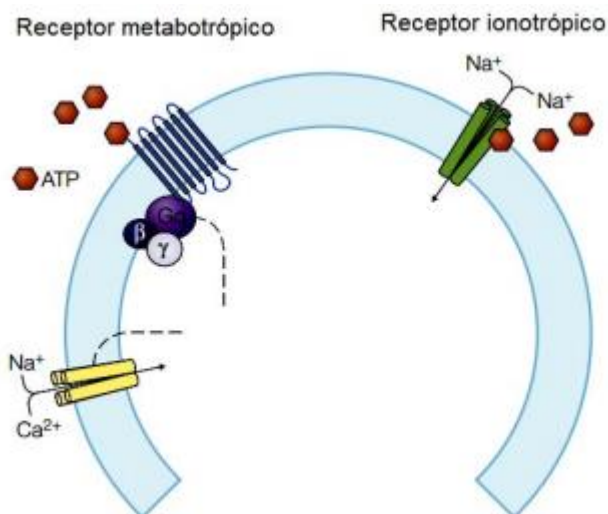
Los cuerpos celulares de los nociceptores están localizados en los ganglios de las raíces dorsales y en el ganglio del trigémino para los nociceptores de la región facial. En el GRD se diferencian tres grupos celulares (Ji *et al*, 2002): un primer grupo de células pequeñas y medianas que expresan sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, de Calcitonin Gene Related Peptide); un segundo grupo de células de mediano tamaño que expresan predominantemente CGRP; y un tercer grupo que no expresan ningún péptido, pero que pueden localizarse mediante tinción con isolecitina IB4, que marca las células de la microglía.

Las fibras aferentes de los nociceptores alcanzan la médula espinal a través de las raíces dorsales, terminando en la sustancia gris del ADME. Estas neuronas de primer orden reciben el nombre de fibras aferentes primarias o primera neurona sensorial (Basbaum *et al*, 2009).

Los nociceptores convierten el estímulo nocivo en un estímulo eléctrico, proceso llamado transducción. Cuando se aplica un estímulo lesivo se produce una despolarización de la terminación periférica del nociceptor que transmite el estímulo hasta la médula espinal. Los nociceptores raramente son específicos, ya que la mayoría se pueden activar por varios tipos de estímulos. Las terminaciones periféricas de los nociceptores expresan receptores que se pueden categorizar según el estímulo al que responden: químico, térmico o mecánico (D'Mello y Dickenson, 2008).

Los quimiorreceptores son los receptores mejor estudiados. Son de dos tipos: ionotrópicos o metabotrópicos. La forma más básica son los receptores ionotrópicos, formados por un receptor para una determinada molécula que además es un canal iónico. La unión del transmisor con el receptor induce un cambio morfológico y la apertura del canal iónico (Mayer, 2011). Esta es la forma de transducción química más rápida, ya que se produce en microsegundos. Entre los receptores ionotrópicos encontramos los receptores del glutamato, que juegan un papel crítico en la transmisión sináptica excitatoria en el sistema nervioso central (SNC).

Figura 4. Activación de receptor ionotrópico y metabotrópico.



Nota: Garcia 2005. p.17.

Otra familia importante de receptores ionotrópicos son los receptores amiloides o receptores vaniloides de potencial transitorio (RVPT). De esta familia tiene especial relevancia en la nocicepción el RVPT1. Este receptor se activa o modula por diversos estímulos nocivos exógenos tales como altas temperaturas, cambios en el pH, compuestos irritantes o picantes, y por varias moléculas liberadas durante el daño tisular y los procesos inflamatorios. Debido a que es sensible a la capsaicina también se denomina receptor de la capsaicina, aunque existen otras sustancias capaces de activarlo (p.ej., olvanil, anandamida, capsazepina). La activación de RVPT1 provoca la entrada de Ca<sup>2+</sup> y Na<sup>+</sup> al interior de la célula, despolarizándola y generando un potencial de acción (Morales-Lázaro *et al*, 2013).

Los receptores ASIC (Acid-Sensing Ion Channels) son una familia de 6 receptores ionotrópicos, codificados por 4 genes (ASIC1-4), ampliamente distribuidos en el SNC. Son un tipo de canal que en presencia de un entorno ácido (protones extracelulares) permite el paso de iones Na<sup>+</sup>, y Ca<sup>2+</sup> (ASIC1a). El pH estimado para su activación varía entre 7 y 5, según el subtipo de receptor. Entre los receptores ionotrópicos también encontramos los receptores purinérgicos (P2X) que se activan por ATP, que podría mediar la activación de las FAP tras el daño celular (Sluka *et al*, 2009).

También, los quimiorreceptores pueden inducir una forma de transducción indirecta (receptores metabotrópicos), donde los cambios conformacionales se producen por una cascada de señalización intracelular. Representan un tipo de señalización más lenta, ya que actúan en

milisegundos o incluso minutos. Dentro de los receptores metabotrópicos los más comunes están acoplados a proteínas G (GPCR, de G protein–coupled receptors) (Bunnett y Cottrell, 2010) y son activados por un gran número de elementos (p.ej., bradiquinina, neurotrofinas, citoquinas). Por lo general, la activación de los receptores metabotrópicos resulta en la sensibilización de otros receptores, que se activan más fácilmente que en su estado normal (Bunnett y Cottrell, 2010).

Los termorreceptores, como su nombre indica, responden a estímulos térmicos. En condiciones normales el calor nocivo ( $>43^{\circ}\text{C}$ ) activa los RVPT1, que es el RVPT1 más estudiado, pero existen diversos canales termosensibles que se activan a diferentes temperaturas, tanto altas (calor) como bajas (frío nocivo). Entre ellos encontramos: TRPA1 ( $27^{\circ}\text{C}$ ). Cabe destacar que la mayoría de estos receptores también se activan por sustancias químicas (p.ej. mentol, eucaliptol), o capsaicina (TRPV1), y en el caso del TRPV1, cuando está sensibilizado por sustancias proinflamatorias o capsaicina responde a estímulos térmicos más bajos (Vennekens *et al*, 2008).

La excitación de los nociceptores induce una despolarización de la membrana que inicia un potencial de acción. La despolarización es un cambio rápido de la polaridad de la neurona, determinado por la entrada de  $\text{Na}^+$ , y en la fase final por la apertura de los canales de  $\text{K}^+$  y su salida al espacio extracelular. Este proceso ocurre en las terminaciones periféricas de las FAP. Después de la despolarización se produce la repolarización, fase en la cual el  $\text{Na}^+$  se expulsa al espacio extra neuronal. Los potenciales de acción son conducidos hacia el ADME, a mayor o menor velocidad según el tipo de fibra; en la médula los nociceptores hacen sinapsis con una segunda neurona o neurona de segundo orden, también denominada nociceptivo-específica (Sluka *et al*, 2009).

### **Médula Espinal**

Las terminaciones centrales de las FAP hacen sinapsis con neuronas de segundo orden situadas en el ADME. Estas neuronas son de dos tipos: células de proyección, cuyos axones transmiten señales a diversas zonas del cerebro, e interneuronas con axones cortos, limitados a la médula espinal que contribuyen a los llamados circuitos neuronales espinales.

La llegada del impulso induce la despolarización de la terminación presináptica, permitiendo la entrada de  $Ca^{2+}$  a través de los canales de calcio dependientes de voltaje, y como consecuencia se produce la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores. Los neurotransmisores se liberan, por tanto, en la terminación presináptica del axón y viajan por la hendidura sináptica hasta que se unen a receptores postsinápticos específicos situados en las neuronas de segundo orden. La unión del neurotransmisor al receptor puede tener efectos excitatorios o inhibitorios (Platt, 2007).

Las sinapsis excitatorias son aquellas en las cuales el neurotransmisor desencadena un potencial de acción en la neurona postsináptica. Por el contrario, en las sinapsis inhibitorias, la membrana postsináptica se hiperpolariza, es decir, se hace aún más negativa. Esto la aleja de la posibilidad de generar un potencial de acción. Es importante señalar que pueden existir distintos receptores para un mismo neurotransmisor, y los cambios inducidos en la célula postsináptica dependen de la interacción entre ambos (Platt, 2007).

Los neurotransmisores pueden agruparse en cuatro tipos principales: acetilcolina (ACh o ACo), aminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, histamina), aminoácidos (glutamato, GABA, glicina, aspartato) y péptidos (sustancia P o SP, opioides, somatostatina y otros).

En la transmisión del dolor tiene especial importancia el neurotransmisor glutamato, que se libera en la hendidura sináptica por las FAP cuando se aplican estímulos nocivos. El glutamato se sintetiza a partir de glutamina y  $\alpha$ -cetoglutarato, en las células del SNC; después de su síntesis se empaqueta y almacena en vesículas en la terminación presináptica. La llegada del impulso nervioso libera glutamato en la hendidura sináptica que puede: 1) unirse a receptores pre- y postsinápticos, 2) ser recaptado de forma activa por medio de un transportador neuronal de glutamato, 3) difundir fuera de la hendidura, o 4) ser internalizado por los transportadores de glutamato de la glía. La glía se encarga de degradar el glutamato a glutamina y  $\alpha$ -cetoglutarato que son transportados a la terminación presináptica donde se re-sintetiza el glutamato. La función del glutamato varía según el tipo de receptor al que se una: receptores ionotrópicos, de los subtipos NMDA (N-metil-Daspartato), AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato) y kainato o receptores metabotrópicos (mGluR) (Platt, 2007).

Los receptores AMPA se encuentran en todas las células del SNC, son predominantemente postsinápticos, y fácilmente activados y desactivados. Están formados por cuatro subunidades

distintas formando un dímero. Los receptores presentan un extremo Nterminal extracelular y un extremo C-terminal intracelular, en la región N-terminal existen dos lugares de unión (S1 y S2) al glutamato. Con esta unión se abre el canal iónico, permitiendo la entrada de cationes ( $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$ ), que conlleva a un cambio local en el potencial de membrana conocido como un potencial postsináptico excitatorio. Los receptores AMPA son responsables de la mayor parte de la transmisión sináptica excitatoria rápida en el SNC (Platt, 2007).

Por su parte, los receptores NMDA se activan además de por glutamato, por aspartato y otros aminoácidos excitatorios. Su funcionamiento es algo más complejo que los receptores AMPA, ya que requieren la unión del co-agonista glicina en uno de los dos lugares de unión, para que pueda ser activado por el glutamato (Platt, 2007). Además, en condiciones normales, el receptor NMDA, se encuentra bloqueado por un ion de magnesio ( $Mg^{2+}$ ) en el poro del receptor.

Un estímulo suficientemente fuerte o frecuente provoca una despolarización de la membrana postsináptica (mediada por los receptores AMPA) suficiente para forzar al ion  $Mg^{2+}$  fuera del poro del receptor NMDA, proceso que participa en el “wind-up”. Este cambio provoca una entrada de  $Ca^{2+}$  en la neurona, que a su vez activa numerosas vías intracelulares que contribuyen al mantenimiento de la sensibilización central. En estas vías intracelulares actúan segundos mensajeros (p. ej., fosfolipasas, eicosanoides, protein-quinasa C) y se sintetiza óxido nítrico (NO), incrementando de esta forma la excitación neuronal (Platt, 2007).

Los receptores kainato también responden al neurotransmisor glutamato y tienen un funcionamiento muy similar a los AMPA, aunque presentan una distribución más limitada y una función menos definida. Se encuentran tanto a nivel post- como presináptico. Los receptores kainato postsinápticos están implicados en la neurotransmisión excitatoria, mientras que los presinápticos están implicados en la neurotransmisión inhibitoria modulando la liberación de GABA. Se piensa que tienen un papel menor en la señalización entre sinapsis y que su función principal está relacionada con la plasticidad sináptica (Lerma y Marques, 2013).

Los receptores metabotrópicos (mGluR) del glutamato constituyen un grupo de receptores con diversa estructura y actividad fisiológica. Son proteínas con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G; cuando un agonista se une al mGluR se produce la activación de proteínas G, que resulta en la modulación de diversas funciones celulares. Los mGluR juegan

un papel modulador importante en la regulación la excitabilidad neuronal, liberación de neurotransmisores, plasticidad sináptica y excitotoxicidad (Lerma y Marques, 2013).

Otro neurotransmisor que participa en la transmisión de las señales nociceptivas en la medula espinal es la SP, un neuropéptido de cadena corta (11 aminoácidos) ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos, y que posee múltiples funciones. Se sintetiza en los GRD y es transportado principalmente hacia las terminaciones nerviosas centrales, donde se libera a nivel de la primera sinapsis. Se encuentra en concentraciones elevadas en las láminas superficiales del ADME, donde terminan la mayoría de FAP. La SP, una vez liberada, se une a los receptores neuroquinina 1 (NK1), 2 (NK2) o 3 (NK3) que están acoplados a proteína G; estos receptores también se denominan tachykinin receptors (TACR) (Zubrzycka y Janecka, 2000).

La SP se considera un neurotransmisor excitatorio y actúa de manera complementaria a los otros neurotransmisores excitatorios (serotonina, glutamato, etc.). Además de su papel en la transmisión del dolor, se ha asociado con la regulación de los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, el estrés, la recompensa, el ritmo respiratorio, náuseas y vómitos. El CGRP es un péptido de 37 aminoácidos de la familia de la calcitonina, que participa en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo. Se sintetiza en los cuerpos celulares de los GRD y se han descrito dos tipos:  $\alpha$ CGRP y  $\beta$ CGRP. Su receptor (CL, de "calcitonin receptor-like") está acoplado a proteínas G; durante la transmisión nociceptiva excitatoria, actúa potenciando los efectos del glutamato y la SP, aunque también se ha descrito que participa en otras funciones tales como vasodilatación y relajación del músculo liso urinario (Benemei *et al*, 2009)

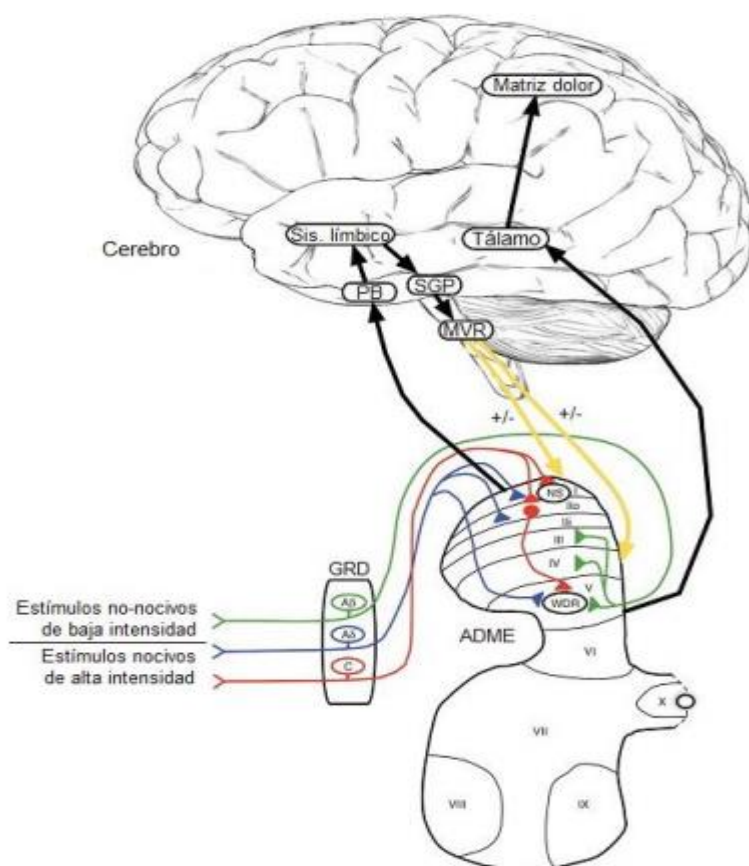
En el ADME se produce también una modulación inhibitoria de la transmisión nociceptiva, ejercida por neurotransmisores inhibitorios, como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y la glicina. El GABA es un aminoácido que se sintetiza en las células nerviosas a partir del glutamato. Hay dos clases de receptores GABA: GABAA (de tipo ionotrópico) y GABAB (de tipo metabotrópico). Los receptores GABAA son canales de  $\text{Cl}^-$  que aumentan la conductancia de este ion cuando el GABA se une a ellos, inhibiendo la aparición de nuevos potenciales de acción (Latremoliere y Woolf, 2009).

Los receptores GABAB tienen una respuesta más lenta ya que está mediada por la acción de proteínas G, además están acoplados indirectamente a canales de  $\text{K}^+$ . Cuando se activan estos receptores, disminuye la conductancia al  $\text{Ca}^{2+}$  y se inhibe la producción de AMPc.

Pueden mediar tanto la inhibición postsináptica como presináptica. La presináptica, está provocada por la disminución de la entrada de  $Ca^{2+}$ , reduciendo de este modo la liberación de neurotransmisores excitatorios. La inhibición postsináptica se produce por la hiperpolarización de la membrana que impide que se inicien nuevos potenciales de acción (Latremoliere y Woolf, 2009).

Las células del ADME se organizan en láminas, las más superficiales son la I y la II y constituyen el lugar de llegada principal de las terminaciones centrales de las FAP. Las láminas más profundas (III-VI) también pueden hacer sinapsis con las FAP, pero son menos importantes en la transmisión nociceptiva. Las fibras  $A\delta$  cutáneas terminan fundamentalmente en las láminas I y V, y las fibras tipo C terminan en la lámina II y en menor proporción en las láminas I y III, mientras que las fibras  $A\beta$  inervan predominante las láminas III-VI. Las fibras procedentes de los nociceptores musculares y articulares hacen sinapsis en las láminas I, V y VI, y los nociceptores viscerales de tipo C, en las láminas I, V, y X (Todd, 2002).

Figura 5. Vías de transmisión del dolor desde la periferia hacia el cerebro.



Nota: García 2005. p.18.

En la ME las FAP pueden hacer sinapsis con tres tipos de neuronas que tienen funciones bien diferenciadas: las neuronas específicas nociceptivas (o nociceptivo-específicas, NS) situadas superficialmente (láminas I y II), que hacen sinapsis solo con fibras A $\delta$  y C. Estas neuronas de segundo orden se activan cuando un estímulo nocivo se detecta en la periferia. También hacen sinapsis con neuronas no-nociceptivas, que en el caso de las fibras A $\beta$ , transmiten la sensación propioceptiva y responden al tacto, pero no al dolor. Un tercer tipo de neuronas, son las llamadas de amplio rango dinámico o WDR (wide dynamic range) que reciben señales de los tres tipos de fibras y por tanto, responden a un amplio rango de estímulos, desde los no dolorosos (p.ej., el tacto ligero) hasta los dolorosos (p.ej., quemazón, pellizco, compresión) (Todd, 2002).

Además, existe otras neuronas del ADME (neuronas de proyección), que conectan la ME con centros supra espinales a los que transmiten la información nociceptiva. También encontramos interneuronas o neuronas intrínsecas espinales, mucho más numerosas que las neuronas de proyección. Tienen conexiones con diferentes neuronas del ADME y pueden ser inhibitorias (liberan GABA o glicina) o excitatorias (liberan principalmente glutamato). Presentan axones cortos, y por lo general un radio de acción muy limitado dentro de la misma lámina, aunque también pueden proyectar hacia otras capas. Ejercen un papel modulador sobre la transmisión nociceptiva en el ADME. Por último, encontramos las neuronas propio espinales, que son básicamente interneuronas de mayor alcance, que pueden recorrer toda la ME y hacen sinapsis con motoneuronas y otras interneuronas situadas a distintos niveles (Yasaka *et al*, 2010)

La lámina I contiene la mayor densidad de neuronas de proyección ( $\approx 5\%$ ), siendo el  $\approx 95\%$  restante interneuronas. La lámina II es también conocida como sustancia gelatinosa porque la falta de fibras mielinizadas (fibras tipo C) le da una apariencia translúcida. Prácticamente solo contiene interneuronas. En la lámina III encontramos de nuevo axones mielinizados. Las interneuronas se encuentran densamente empaquetadas en las láminas I-III. Las láminas IV-VI son más heterogéneas, con neuronas de varios tipos y tamaños, con algunas neuronas de proyección. Los límites de estas capas más profundas son difíciles de distinguir (Yasaka *et al*, 2010).

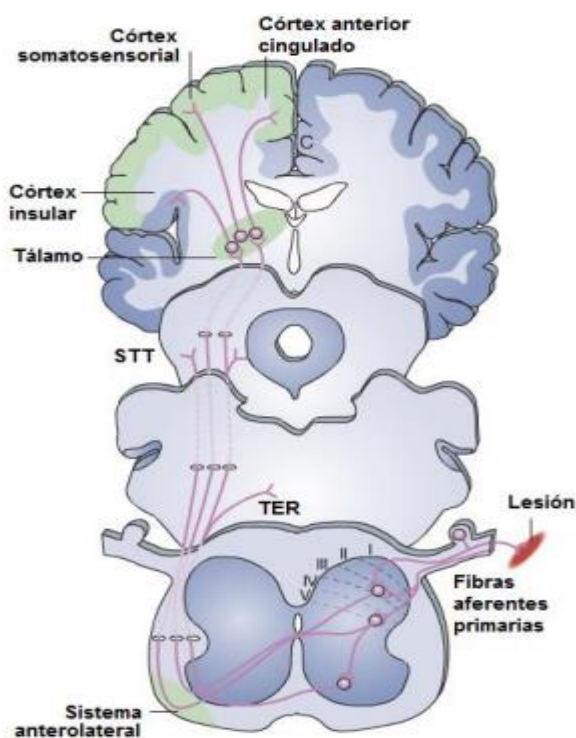
Las células de la lámina I, reciben impulsos de las fibras aferentes A $\delta$  y C, que inervan todos los tejidos del organismo. Las células de las láminas IV-V reciben impulsos de las fibras de gran diámetro (A $\beta$ ) de la piel, aunque también se han observado sinapsis con las fibras más

pequeñas (A $\delta$  y C). Esto se debe a que muchas de las neuronas de esta región son del tipo WDR, por tanto, responden a estímulos de diversos tipos e intensidad. Las células de las láminas VII–VIII son de gran tamaño y poseen muchas dendritas. Reciben estímulos de grandes zonas de la piel, músculos y articulaciones. Estos estímulos pueden ser nocivos o inoivos, y su función principal parece estar relacionada con la locomoción (D’Mello y Dickenson, 2008).

### Transmisión al Cerebro

Los impulsos nerviosos tienen la primera sinapsis en el ADME y mediante las neuronas de proyección, decusan hacia el lado contralateral y transmiten la información nociceptiva mediante tractos o vías ascendentes hacia estructuras supra espinales (p. ej., tálamo, formación reticular, mesencéfalo). Además, estos impulsos pueden generar respuestas segmentarias reflejas protectoras, que constituyen las respuestas más simples del sistema nervioso. Se trata de respuestas reflejas, independientes de la voluntad, que ocurren rápidamente y tienen una función adaptativa (p.ej. retirar una extremidad frente a una agresión) (Millan, 1999).

Figura 6. Vías aferentes del dolor



Nota: García 2005. p.20.

Las neuronas de proyección que se originan en las láminas I y V contribuyen mayoritariamente a la entrada de impulsos nociceptivos al cerebro. Las proyecciones de la ME hacia los núcleos talámicos son importantes para los aspectos somatosensoriales/discriminativos del dolor, mientras que las proyecciones hacia el área para braquial contribuyen a los componentes emocionales/aversivos del dolor. Las reacciones subconscientes al dolor, incluyendo respuestas autonómicas, están provocadas por las neuronas espinales nociceptivas con proyecciones al núcleo del tracto solitario, el área para braquial y la sustancia gris (Millam, 1999)

El tracto espinotalámico (STT, spinothalamic tract) es posiblemente la vía con mayor participación en la transmisión de la nocicepción en humanos, pero también transmite sensaciones térmicas, prurito y tacto. Ascende de forma contralateral y hace sinapsis directamente con los núcleos laterales del tálamo, y desde allí proyecta a la corteza sensorial primaria. Es una vía de transmisión rápida con dos estaciones de sinapsis (tálamo y corteza) y se encarga de transmitir la localización fina del dolor, es decir la sensación epicrítica. Permite discriminar dónde se localiza el estímulo doloroso y sus características. Las células del STT se originan en diferentes regiones de la materia gris espinal: la capa superficial del ADME (lámina I), el asta dorsal profunda (láminas IV y V) y la zona ventral del asta (láminas VII y VIII). Recibe estímulos de neuronas nociceptivas específicas, WDR y no-nociceptivas. Existen por tanto tres poblaciones de neuronas, con fibras aferentes distintas y diferente actividad (Millan, 1999).

Al ascender por la ME los axones del STT se concentran en dos funículos: uno lateral (originado por las células de la lámina I) y uno anterior (originado en láminas más profundas). Los axones ascendentes del STT finalizan en diferentes regiones del tálamo, y desde este núcleo proyectan hacia la corteza cerebral (córtez insular posterior). Constituye una vía de representación sensorial de la condición fisiológica del propio cuerpo (propiocepción); informan de la localización, modalidad e intensidad del estímulo doloroso, así como de diferentes sensaciones del cuerpo (p.ej., temperatura, picor y sensaciones viscerales y musculares). Por otra parte, desde el núcleo dorsal medial del tálamo, que recibe terminaciones de láminas más profundas, existen vías que proyectan hacia el surco cingulado anterior (corteza motora límbica), lo que relaciona al STT con los componentes afectivos o motivacionales del dolor (Craig, 2003).

El tracto espino-reticular (TER) constituye otra vía ascendente que conduce los estímulos nociceptivos desde la ME (láminas I y V) hasta la formación reticular (FR). La FR es un conjunto de neuronas que se extiende desde la médula y el tronco del encéfalo, hasta el mesencéfalo, y tiene conexiones con la amígdala, el hipotálamo y el tronco del encéfalo, lo que le confiere una función importante en el componente afectivo, emocional y neuroendocrino del dolor. Es además un lugar de interacción entre los sistemas nerviosos simpático, parasimpático y los centros y vías que participan en la transmisión del dolor. Juega un papel primordial en la activación de mecanismos de evitación y reflejos viscerosomáticos de los sistemas moduladores descendentes de la nocicepción (Millan, 1999).

El tracto espino-mesencefálico (TEM) tiene dos vías principales dependiendo del tipo de neuronas que proyecta. La primera formada por neuronas nociceptivo-específicas y WDR que transmiten información nociceptiva (excitatoria) y proyectan hacia la sustancia gris periacueductal (SGP) en el mesencéfalo. La segunda, alcanza láminas más profundas del colículo superior y activa mecanismos inhibitorios. La SGP es un área mesencefálica importante para el control homeostático que tiene tanto proyecciones ascendentes (hacia el hipotálamo y el tálamo medial), como descendentes. La estimulación de diferentes regiones de la SGP puede provocar un comportamiento aversivo y cambios cardiovasculares y activar vías descendentes inhibitorias que alcanzan el ADME, modulando la transmisión del dolor (Millan, 1999).

El tracto espino-hipotalámico (THT) tiene origen en las láminas I, V, X. Transmite estímulos nocivos e inoivos procedentes de músculos, tendones, articulaciones, piel y vísceras. Su recorrido es algo difuso ya que estos estímulos siguen trayectos diferentes para llegar al hipotálamo. Por ejemplo, los estímulos no-nociceptivos se propagan directamente por medio del tracto trigémino-hipotalámico, mientras que las señales nociceptivas viajan a través del tracto trigémino-hipotalámico o el retículo-hipotalámico. Este tracto modula la función neuroendocrina, la respuesta afectiva y de alerta ante el dolor (Millan, 1999).

### **Sistemas moduladores de la nocicepción: Sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y opioide endógeno**

La sensación nociceptiva percibida, es el resultado del equilibrio entre la transmisión de señales de los sistemas excitatorios e inhibitorios que inicialmente confluyen en el ADME. Los mecanismos moduladores de la nocicepción permiten un control inhibitorio para que esta no se perpetúe de forma patológica, o se amplifique cuando sea necesario para la supervivencia del individuo. En la medula espinal, estos mecanismos moduladores ocurren a nivel local segmentario y también a nivel supra espinal donde se inician vía descendentes que terminan en el ADME (Ossipov *et al*, 2010).

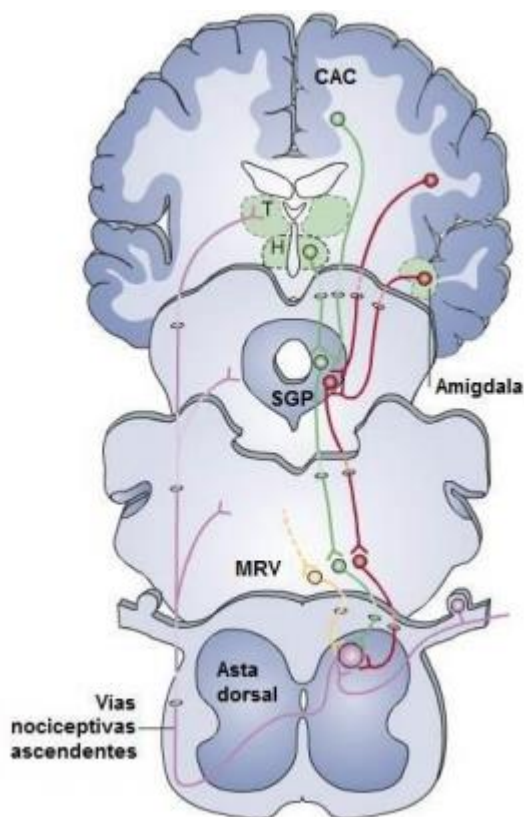
El mecanismo segmentario hace referencia a la modulación de la nocicepción que se produce en un determinado nivel medular, y es por tanto localizado. Esta modulación conforma la Teoría de la Compuerta o Gate Control Theory. Se basa en que los estímulos no dolorosos cierran “las puertas” a las señales nocivas, lo que evita que la sensación de dolor alcance centros superiores del SNC. Un ejemplo es el alivio del dolor producido cuando se roza o acaricia una zona cercana a la lesionada, o mediante la aplicación de estímulos eléctricos cutáneos (TENS). Este mecanismo se explica por la inhibición inducida por las fibras sensoriales cutáneas (fibras A $\beta$ ) sobre las FAP. Por tanto, a nivel del ADME, un estímulo no-nocivo puede producir una inhibición presináptica de las FAP, que evita parcialmente (modula) que los impulsos nocivos aferentes alcancen el SNC (Melzack y Wall, 1965).

El mecanismo de modulación del dolor supra segmentario o supra espinal es más complejo ya que intervienen diversas áreas del SNC. Tiene su origen en estructuras supra espinales (principalmente la amígdala y el hipotálamo) y sus estímulos descienden alcanzando la SGP y posteriormente a médula rostral ventromedial (MRV), ambas situadas en el tronco del encéfalo. Estos núcleos envían múltiples fibras descendentes (facilitadoras e inhibitoras) que hacen sinapsis en el ADME modulando de esta forma la transmisión de la señal nociceptiva (D’Mello y Dickenson, 2008).

En la vía descendente, la SGP recibe proyecciones directas de áreas corticales prefrontales (p.ej., córtex insular y córtex anterior cingulado), así como desde la amígdala y el hipotálamo. Tanto la SGP como la MVR reciben también señales nociceptivas ascendentes, por tanto se

consideran centros de integración “de abajo-arriba” y “de arriba-abajo” de la información nociceptiva (D’Mello y Dickenson, 2008).

Figura 7. Modulación nociceptiva descendente.



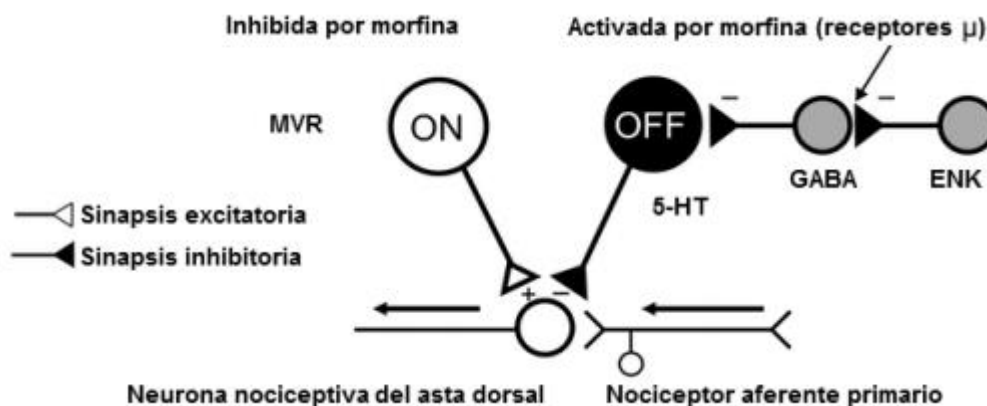
Nota: García 2005. p.21.

El siguiente paso en la vía descendente es la sinapsis de las neuronas de la SGP con las situadas en la MVR. Anatómicamente la MVR incluye la formación reticular y el núcleo rafe magnus. Las neuronas de proyección desde la MVR al ADME, son de tres tipos: células neutras (serotoninérgicas), células “on” y células “off”. Las terminaciones medulares de los axones descendientes del MVR llegan al ADME, concretamente a las láminas I, II y V. (Todd, 2010).

Los estímulos nociceptivos activan las células “on” favoreciendo la transmisión del dolor (acción facilitadora) y el reflejo motor de retirada. Durante la activación de las células “on” las células “off” permanecen inactivas, y viceversa, de tal forma que las células “on” y las “off” nunca se activan simultáneamente. Las fibras de las células “on” y “off” actúan a nivel

presináptico sobre los nociceptores A $\delta$  y C, y postsináptico en las neuronas de proyección, mediante la acción del neurotransmisor serotonina (5-HT) (Morgan *et al*, 2008).

Figura 8. Activación de las células “on”, “off”.



Nota: García 2005. p.28.

La activación de las células “off” induce una inhibición descendente de la nocicepción (anti nocicepción), mientras que la disminución de su actividad correlaciona con un aumento de la transmisión nociceptiva. Estas células se activan por acción de péptidos opioides endógenos, principalmente las encefalinas (ENK), que al unirse a los receptores opioides  $\mu$  expresados en las neuronas GABAérgicas, inducen la liberación de GABA que actúa sobre las células “off”. En realidad, las células “off” quedan desinhibidas porque las ENK inhiben las células GABAérgicas en el núcleo MVR. La morfina activa los mismos receptores, mimetizando la acción de la ENK (a este y otros niveles del SN), lo que le otorga sus propiedades analgésicas. Los opioides, al actuar sobre las neuronas del MVR, inhiben la transmisión del dolor por activación de las células “off” e inhibición de las células “on” que también expresan receptores opioides (Fields, 2004).

La función de las células neutrales aún no está bien definida, aunque el hecho de que se haya identificado un grupo de estas células como serotoninérgicas, sugiere que podrían tener un papel relevante en la modulación del dolor (Winkler *et al*, 2006).

La inhibición de señales nociceptivas por los sistemas de modulación endógenos, es insuficiente para bloquear o impedir completamente la transmisión del dolor, lo que supondría

que no se percibiría dolor tras un estímulo nocivo. Sin embargo, en situaciones concretas la inhibición de la nocicepción puede ser casi completa. Por ejemplo, los soldados heridos en combate con frecuencia no presentan dolor, aún en presencia de traumatismos graves. Se ha postulado que el estrés y el dolor agudo intenso, estimulan la amígdala y el hipotálamo, e inducen la liberación de endorfinas y otros transmisores inhibitorios, activando los sistemas anti nociceptivos inhibitorios descendentes. También se ha postulado que este circuito descendente inhibitorio podría estar inhibido, o parcialmente bloqueado, en estados patológicos como el dolor crónico o la fibromialgia (Ossipov *et al*, 2010).

En los mamíferos, existen tres sistemas endógenos importantes que modulan la transmisión del dolor a nivel del ADME: el sistema serotoninérgico (libera 5-HT), el sistema noradrenérgico (libera noradrenalina, NA) y el sistema opioide endógeno que libera péptidos opioides endógenos (POE) conocidos genéricamente como endorfinas. Además de su relevancia fisiológica, estos sistemas tienen especial importancia porque su activación mediante la administración de fármacos induce analgesia efectiva y constituye la base de la analgesia opioide utilizada en el tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa en el hombre (Ossipov *et al*, 2010).

### ***Sistema Serotoninérgico.***

Las neuronas serotoninérgicas descendientes de la MVR utilizan el mediador neuroquímico serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) tanto para sus proyecciones inhibitorias como facilitadoras. Las terminaciones de estas neuronas convergen en el ADME constituyen un sistema modulador independiente.

La serotonina es una monoamina que se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, por medio de las enzimas triptófano hidroxilasa (TPH) y L-aminoácido aromático descarboxilasa (DDC); la TPH es el factor limitante de la reacción. Aunque la 5-HT se sintetiza en varias zonas del SNC (putamen, núcleo caudado, tálamo e hipocampo) se almacena en un 90% en el tracto gastrointestinal y en las plaquetas de la sangre. Se han caracterizado múltiples (más de una docena) receptores para la 5-HT, cuyas funciones no están totalmente establecidas (Millan, 1999).

La multiplicidad de receptores serotoninérgicos y su amplia localización en el SNC, explican (al menos en parte), los efectos anti- y pronociceptivos que induce la 5-HT. Así, la unión de la serotonina a receptores tipo 5-HT<sub>1</sub> presinápticos localizados en las FAP, inhibe la liberación de glutamato, disminuyendo de esta forma la transmisión nociceptiva excitatoria. También la unión de la 5-HT a los receptores presinápticos que se expresan en las interneuronas inhibitorias (5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>2</sub>), induciría la liberación de GABA (transmisor inhibitorio). Ambas acciones forman parte de la modulación inhibitoria descendente mediada por las vías serotoninérgicas, aunque la serotonina induce una anti nocicepción difusa y poco localizada. La activación de las vías serotoninérgicas pronociceptivas descendentes tiene escasa relevancia en la transmisión del dolor agudo, pero podría participar en el dolor persistente y en la cronificación del dolor agudo (Green *et al*, 2000).

### ***Sistema Noradrenérgico.***

El sistema noradrenérgico modulador descendente, está constituido por un complejo sistema neuronal con núcleos neuronales situados en el encéfalo principalmente en el locus cerúleo (LC) del tronco del encéfalo, y las áreas A1-A7 de la médula oblongada; la información anti nociceptiva que transmiten, transcurre por la vía SGP-MVR hasta llegar al ADME (Ossipov *et al*, 2010).

La noradrenalina (NA) es el principal transmisor del sistema noradrenérgico. Es una monoamina que se encuentra tanto en el SNC como periférico. Se sintetiza a partir del aminoácido tirosina, y se almacena en vesículas sinápticas hasta su liberación. Es el neurotransmisor principal liberado por el sistema nervioso simpático, que media la reacción de “lucha o huida”, preparando al cuerpo para la acción, alterando la función cardiovascular, la motilidad y la secreción gastrointestinales, la dilatación de los bronquiolos, y el metabolismo de la glucosa, entre otras funciones. En el SNC la noradrenalina se ha asociado con varias funciones cerebrales incluyendo el sueño/vigilia, la memoria, el aprendizaje y las emociones, además de participar en la inhibición de la transmisión nociceptiva (Ossipov *et al*, 2010).

En la médula espinal, la NA liberada por las vías inhibitorias descendientes actúa sobre los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos expresados tanto en las FAP (inhibición presináptica) como en las neuronas nociceptivas espinales (inhibición postsináptica). Los receptores  $\alpha_2$ , son un grupo de receptores adrenérgicos con varios subtipos, que están ampliamente distribuidos en el organismo: SNC, vasos sanguíneos, plaquetas, hígado, riñón, páncreas, tracto GI, tejido adiposo

y la musculatura lisa, entre otros. En el SNC, los receptores  $\alpha_2$  son mayoritariamente presinápticos y están presentes en las terminaciones nerviosas simpáticas y en las neuronas noradrenérgicas. La activación de estos receptores (por compuestos endógenos o exógenos) inhibe la liberación de NA, lo que produce hipotensión, sedación, hipotermia y efectos anti nociceptivos (Pertovaara, 2006).

La acción analgésica de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos se produce por interacción con receptores situados en el SNC y en el ADME, inhiben la transmisión de los estímulos nociceptivos transmitidos por fibras A $\delta$  y C. Los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos están unidos a proteínas G, y su activación inhibe la apertura de los canales de calcio e incrementa en la salida de K<sup>+</sup> induciendo hiperpolarización de la membrana neuronal (Pertovaara, 2006).

Recientemente se ha propuesto que parte de su efecto anti nociceptivo podría estar relacionado con la liberación de acetilcolina en la ME (Dufflo y cols., 2005). Asimismo, se ha observado, que la activación de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos induce la despolarización de las interneuronas GABAérgicas espinales, lo que constituye un mecanismo adicional para la inhibición de la transmisión nociceptiva (Gassner *et al*, 2009).

Así mismo, a nivel supra espinal, el efecto modulador del dolor mediado por el sistema noradrenérgico varía dependiendo de múltiples factores tales como la localización supra espinal de los receptores, el tipo/subtipo de receptor, la duración del estímulo doloroso y la condición patofisiológica del individuo (Ossipov *et al*, 2010). Aunque en humanos, el efecto analgésico de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (clonidina, dexmedetomidina), está bien documentado, su utilización está limitada por los efectos indeseados que producen (Eisenach *et al*, 1998).

### ***Sistema Opiode Endógeno.***

El sistema opioide endógeno (SOE) es el principal modulador inhibitorio de la transmisión nociceptiva a nivel del sistema nervioso central y periférico (Chen y Marvizón, 2009). Está formado por receptores opioides (RO) y transmisores peptídicos denominados péptidos opioides endógenos (POE). El SOE tiene especial relevancia puesto que la activación de los RO mediante la administración de opioides exógenos (analgésicos opioides) induce analgesia efectiva en humanos.

El SOE participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción mediante dos mecanismos principales la liberación de POE (principalmente dinorfina) desde las fibras descendentes del MRV a la ME; y la activación de interneuronas inhibitorias locales en la ME, que sintetizan y liberan encefalinas. Inicialmente se identificaron tres familias de POE genéticamente bien diferenciadas: endorfinas, encefalinas y dinorfinas, aunque en la actualidad se utiliza el término genérico endorfina para designar a los POE (Yaksh y Wallace, 2011).

Los distintos POE están formados por cadenas de aminoácidos de distinta longitud, que se obtienen por fraccionamiento enzimático de precursores proteicos inactivos (pro-péptidos), por la acción de peptidasas inespecíficas. Los precursores de las tres familias iniciales son la proopiomelanocortina (precursor de las  $\beta$ -endorfinas), la pro-encefalina (precursor de las encefalinas), y la pro-dinorfina (precursor de las dinorfinas). En los años 90, se identificaron otras dos familias de POE: la familia de orfanina-FQ, parecida a la dinorfina y las endomorfinas (Zadina *et al*, 1997).

Tabla 2. Péptidos Opioides Endógenos

	<b>Encefalinas</b>	<b>Endorfinas</b>	<b>Dinorfinas</b>	<b>Endomorfinas</b>	<b>Orfanina FQ</b>
<b>Precursor</b>	Proencefalina	Pro-opiomelanocortina	Prodinorfina	<i>Desconocido</i>	Preprorfanina FQ
<b>POE</b>	Met-encefalina Leu-encefalina	$\beta$ -endorfina	Dinorfina A Dinorfina B	Endomorfinas 1 Endomorfinas 2	Nociceptina / Orfanina FQ
<b>Receptores</b>	ROD > ROK	ROM $\approx$ ROD	ROK > ROM	ROM > ROK	ORL-1
<b>Distribución anatómica</b>	Supraespinal, Espinal, Periférica	Supraespinal, Periférica	Supraespinal, Espinal, Periférica	Supraespinal, Espinal	Supraespinal, Espinal
<b>Efectos</b>	Analgesia, Depresión Respiratoria	Analgesia, Regulación Hormonal	Analgesia, Hiperalgnesia, Disforia, Diuresis	Analgesia, Depresión cardiovascular Hiperalgnesia	Analgesia Espinal, Diuresis

Nota: García 2005. p.33.

Los POE actúan uniéndose a RO específicos de la membrana neuronal y que están ampliamente distribuidos en el SNC y periférico; existen también RO extra-neuronales, cuya función no está bien establecida. Los RO son proteínas de un peso molecular de

aproximadamente 60 kd, que poseen siete dominios transmembrana y están acoplados a proteínas G (Stein y Lang, 2009).

La activación estos receptores por un agonista opioide (endógeno u exógeno) activa las cadenas de señalización intracelular mediadas por proteínas G, que inhiben de la adenil ciclasa, con la disminución del AMPc intracelular; disminuye también la entrada de  $Ca^{2+}$  a la neurona y como consecuencia, se inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, sustancia P, etc.). También se favorece la salida de potasio provocando una hiperpolarización de la membrana lo que disminuye la probabilidad de generar potenciales de acción y transmitir la señal nociceptiva (Yaksh y Wallace, 2011).

Se han caracterizado cuatro tipos principales denominados  $\mu$  (ROM),  $\delta$  (ROD),  $\kappa$  (ROK) y (ORL-1, opioid receptor like-1). Las principales diferencias entre los distintos RO se encuentran en los extremos N-terminal (extracelular) y C-Terminal (intracelular) de la molécula, y en los bucles extracelulares donde se produce la unión a los ligandos. Los 4 tipos de receptores han sido clonados en diferentes especies (rata, ratón), por lo que su estructura está bien establecida. Cada RO está codificado por un único gen, con distinta localización cromosómica (Pasternak, 2014).

El ROM es el que tiene mayor relevancia desde un punto de vista terapéutico, puesto que todos los analgésicos opioides utilizados en la práctica clínica se unen y activan (con mayor o menor afinidad y eficacia) a este receptor. Fue el primer RO caracterizado y se considera que la  $\beta$ -endorfina es el principal ligando endógeno, aunque el resto de POE también se unen a este receptor, pero con menor afinidad. Los ROM se encuentran ampliamente distribuidos en SNC y periférico con una mayor densidad en la SGP, el sistema límbico y la médula espinal; en el sistema nervioso periférico, se expresan ampliamente en los plexos mientéricos del intestino, en las articulaciones, etc. (Yaksh y Wallace, 2011).

También existen RO a nivel extra neuronal (corazón, riñón) aunque sus funciones no están bien establecidas. En el ADME, los agonistas de los ROM inhiben directamente la transmisión del dolor uniéndose receptores situados en las fibras aferentes primarias (acción presináptica) y sobre las neuronas nociceptivas (postsináptica) (Eguchi, 2004).

Los opioides deprimen predominantemente la transmisión nociceptiva mediada por las fibras C y en menor proporción la mediada por fibras  $A\delta$ . La respuesta al resto de las aferencias

sensoriales periféricas (que transmiten tacto, presión, etc.) permanece inalterada. La activación del ROM por agonistas induce analgesia, a la vez que múltiples efectos indeseados debido a la amplia distribución de este tipo de receptor en el organismo. La presencia de ROM en la ME permite la administración de opioides por vía epidural e intratecal (Mense y Gerwin, 2010).

Se considera que las encefalinas son los ligandos endógenos de los ROD. El papel de este receptor en la modulación nociceptiva no está totalmente establecido, aunque su activación induce analgesia, depresión respiratoria y disforia. En la MVR los ROD se encuentran en los axones terminales, y los antagonistas selectivos del ROD pueden bloquear la analgesia inducida por la estimulación de SPG. La acción sobre las células “on” y “off” es similar pero más débil que los agonistas ROM (Harasawa *et al*, 2000).

Los efectos sobre el comportamiento de los agonistas selectivos del ROD sugieren una menor contribución de estos receptores en la modulación nociceptiva, aunque podrían tener una mayor relevancia durante procesos inflamatorios. El ligando endógeno de los ROK es la dinorfina, que al unirse al receptor produce miosis, sedación y disminución del reflejo flexor nociceptivo, entre otros efectos. El receptor ROK se expresa en las mismas zonas que el ROM además de en las capas profundas de la corteza cerebral. Se ha descrito que su activación puede inducir efectos pro- y anti nociceptivos según su localización anatómica, y su participación en la modulación de la transmisión del dolor es compleja (Pertovaara, 2006).

En la ME, la dinorfina induce anti nocicepción por activación de los ROK. Diversos estudios realizados por nuestro y otros grupos muestran también, que la dinorfina posee efectos pronociceptivos, ya que es capaz de inducir hiperalgesia y alodinia, aunque los mecanismos implicados no se conocen con exactitud. A nivel supra espinal, la dinorfina presente en las vías ascendentes podría inhibir las interneuronas inhibitorias en el tálamo, mediante su acción sobre los ROK. Como consecuencia, las neuronas nociceptivas talámicas quedarían desinhibidas, contribuyendo así a la transmisión de la información nociceptiva hacia otros centros supra espinales (Millan, 1990).

La dinorfina también actúa sobre los circuitos supra espinales descendentes que facilitan la inhibición nociceptiva. Los agonistas ROK producen una analgesia débil, dependiente del tipo de estímulo nocivo que se aplica. El ligando endógeno del ORL-1 es la nociceptina que da nombre al receptor (receptor de la nociceptina u orfanina FQ). Este receptor se expresa ampliamente en el SNC, particularmente en el tronco del encéfalo y en ambas astas de la médula

espinal (dorsal y ventral). Está implicado en la regulación de múltiples actividades cerebrales, particularmente comportamientos instintivos y emocionales (Winkler *et al*, 2006).

También participa en la modulación nociceptiva ya que la nociceptina es un antagonista endógeno del transportador de dopamina, inhibiendo también la liberación de GABA a nivel presináptico (Mallimo y Kusnecov, 2013). No existen de momento fármacos agonistas del ORL-1 para uso terapéutico

### **Células de la glía**

La glía participa activamente en la transmisión y modulación nociceptiva, y en los procesos de sensibilización al dolor. Su interacción con las sinapsis neuronales, sus funciones fisiológicas y la posible inhibición de su activación están siendo ampliamente investigadas como posibles dianas terapéuticas en el tratamiento del dolor (Bradesi, 2010).

El sistema nervioso no está constituido únicamente por neuronas, sino que éstas coexisten con células no neuronales como son las células gliales o neuroglia. Las células gliales son entre 5 y 10 veces más abundantes que las neuronas, aunque debido a su pequeño tamaño ocupan solo el 50% del volumen del SN. La glía tiene funciones de sostén, metabolismo y protección, ya que las neuronas no están directamente en contacto ni con el tejido conectivo ni con los vasos sanguíneos (Azevedo *et al*, 2009).

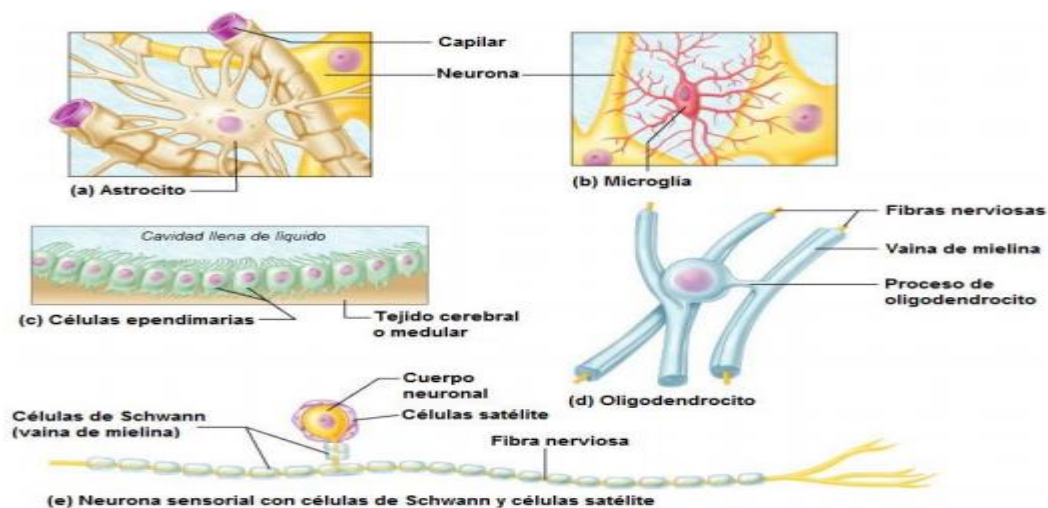
En el sistema nervioso periférico (SNP) existen tres tipos de células de glía: células de Schwann (forman la vaina de mielina en las fibras nerviosas del SNP), células satélite (rodean los somas de las células ganglionares) y células de teloglía (células de sostén en las terminaciones nerviosas sensitivas). En el SNC encontramos principalmente células endimarias o glía epitelial, microglía y macroglía (incluyen astrocitos y oligodendrocitos) (Azevedo *et al*, 2009).

Las células endimarias son células cúbicas y cilíndricas que revisten los ventrículos cerebrales y el epéndimo. Elaboran el líquido cefalorraquídeo y controlan el paso de sustancias desde el líquido cefalorraquídeo al tejido nervioso. Las células de microglía son pequeñas y escasas (5%), y se encuentran en todo el SNC. Forman parte del sistema inmunitario, considerando que son los macrófagos del SNC. En condiciones basales permanecen inactivas, pero en caso de inflamación o daño celular, la microglía fagocita y digiere los restos metabólicos y las neuronas muertas.

Los astrocitos proporcionan soporte físico y nutricional a las neuronas y pueden ser protoplasmáticos o fibrosos, según su localización y morfología. Los fibrosos se localizan en la sustancia blanca, presentan un gran número de prolongaciones largas, finas no ramificadas y forman parte de la barrera hematoencefálica. Esta barrera impide la libre circulación de sustancias entre los capilares cerebrales y el tejido nervioso. Además, eliminan el  $K^+$ , glutamato y GABA del espacio extracelular.

Los astrocitos protoplasmáticos se localizan en la sustancia gris y presentan prolongaciones cortas, gruesas y ramificadas. Su función es relacionar el soma y las prolongaciones de las neuronas con los vasos sanguíneos sin que se pongan en contacto directamente con el tejido conectivo o vasos sanguíneos. Están íntimamente asociados a las sinapsis y modulan la comunicación interneuronal. La eliminación de transmisores de las sinapsis es una función de vital importancia, ya que su rápida eliminación de la hendidura sináptica previene la desensibilización del receptor, se evita que los transmisores puedan difundirse fuera de la hendidura sináptica, y además previenen la acumulación de neurotransmisores que puede generar neurotoxicidad (Azevedo *et al*, 2009).

Figura 9. Células de la Glía.



Nota: García 2005. p.36.

Los astrocitos también ejercen una regulación de la concentración de iones y liberan citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, CGRP, SP y glutamato (entre otras), que participan en la transmisión de la señal nociceptiva. Los astrocitos también liberan proteínas, que controlan la formación de sinapsis, regulan la función presináptica y modulan la respuesta de la neurona

postsináptica a los neurotransmisores. Se ha observado que un único astrocito puede entrar en contacto y rodear diversas sinapsis entre neuronas diferentes (Tiwari *et al*, 2014).

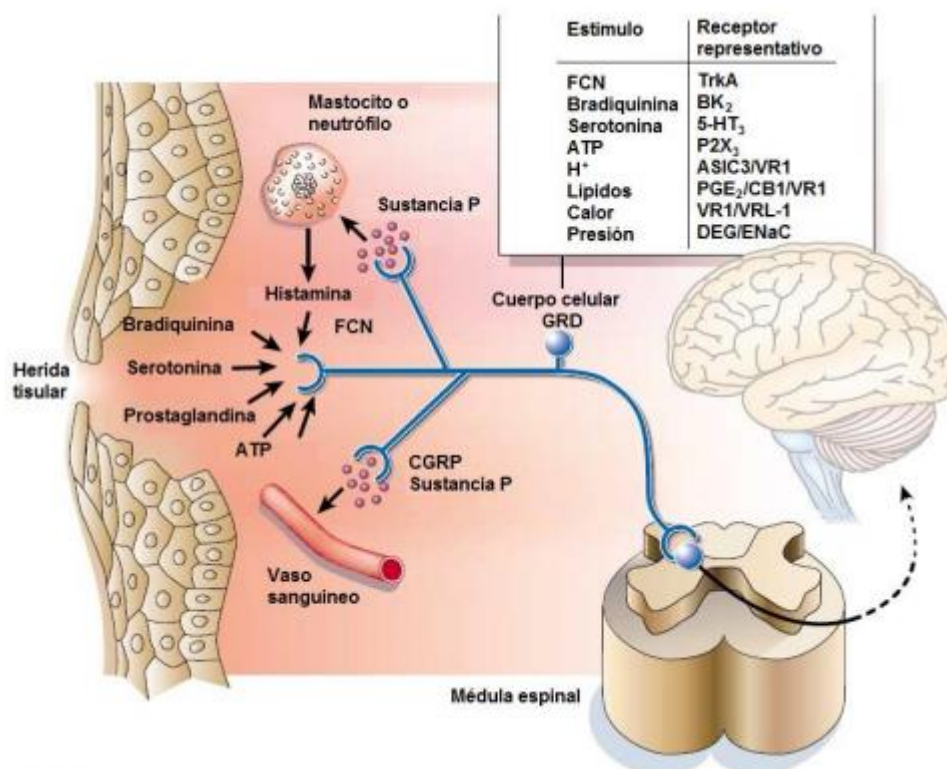
De tal forma que en la actualidad se acepta, que las sinapsis no consisten únicamente en elementos neuronales pre- y postsinápticos, sino que muchas de ellas tienen una proyección astrocítica que las envuelve. También se ha descrito la presencia de células de microglía que participarían en la transmisión sináptica, denominándose en este caso sinapsis cuatripartitas (Tremblay y Majewska, 2011).

Además, los astrocitos expresan muchos de los receptores que expresan las neuronas: receptores ionotrópicos NMDA y no-NMDA y metabotrópicos para el glutamato (mGluR3 y mGluR5), receptores purinérgicos y receptores para SP. Los oligodendrocitos, por su parte, tienen un cuerpo celular pequeño, citoplasma muy denso y pocas prolongaciones. Aparecen tanto en la sustancia gris como en la blanca y proporcionan aislamiento (vaina de mielina) a las neuronas en el SNC.

### **Lesión Tisular**

Tras una lesión tisular periférica (en nuestro estudio, la lesión quirúrgica) se desencadena una respuesta inflamatoria local, cuyos síntomas incluyen rubor/calor, edema y dolor. La inflamación es consecuencia de la liberación local de numerosas sustancias químicas que proceden del tejido dañado y de la sangre. Además, los propios nociceptores liberan neuropéptidos como la SP, CGRP y neuroquinina A, que favorecen la vasodilatación y perpetúan la inflamación. Algunos de estos mediadores inflamatorios activan directamente a los nociceptores evocando dolor. La estimulación continuada de los nociceptores induce además cambios plásticos en el SNP y SNC responsables de la llamada sensibilización periférica y central (Basbaum *et al*, 2009).

Figura 10. Activación de la terminación periférica de una fibra aferente primaria después de una lesión tisular.



Nota: García 2005. p.38.

La inflamación es una reacción defensiva del organismo que se caracteriza por extravasación de líquido en la zona dañada (edema), dolor y vasodilatación cutánea. La respuesta tiene una doble finalidad, por un lado iniciar los fenómenos de reparación y por otro incrementar el dolor de forma que el individuo pueda percibir el daño y tome las medidas oportunas para que este no progrese (Sandkühler, 2009).

Esta amplificación de la señal nociceptiva, llamada sensibilización o hiperalgesia, se produce por distintos mecanismos que incluyen, entre otros, el reclutamiento de nociceptores previamente inactivos que por lo general no responden a estímulos nocivos. Estos receptores silenciosos están localizados más profundos en la piel y tejidos, y cuando se activan permiten una mayor percepción del dolor tanto en su magnitud como intensidad. Además, se han descrito alteraciones en la permeabilidad de la membrana de las fibras nociceptivas, que disminuye su umbral de activación (Sandkühler, 2009).

En la periferia, la lesión tisular induce la liberación de múltiples mediadores y sustancias químicas que intervienen en el proceso inflamatorio, formando la llamada “sopa inflamatoria”. Estas sustancias proceden del tejido lesionado, de células residentes o reclutadas del sistema inmune, de los propios nociceptores y de la extravasación de células sanguíneas. Los mediadores activan receptores situados en las terminaciones periféricas de los nociceptores, e inducen dolor localizado en el área lesionada. También actúan sobre los vasos sanguíneos provocando vasodilatación, disrupción del endotelio vascular y extravasación de plasma y células sanguíneas (Basbaum *et al*, 2009).

Todo ello contribuye al reclutamiento de más células inmunes procedentes de la circulación, que liberan más mediadores inflamatorios al área lesionada, amplificando el proceso inflamatorio. El fenómeno se conoce como inflamación neurogénica. La estimulación continua y repetida de los nociceptores induce una serie de cambios plásticos que dan lugar a fenómenos de sensibilización nociceptiva periférica. En el proceso de sensibilización periférica participan múltiples y complejos mecanismos intracelulares, tanto a nivel de las terminaciones nerviosas así como en los somas neuronales situados en el GRD (Julius y Basbaum, 2001).

Estos mecanismos implican cambios en la regulación postraducciona de los nociceptores, y más tarde en la regulación transcripcional y traducciona. Mediante este proceso se generan nuevos canales iónicos y receptores tanto en las terminaciones periféricas como centrales de las FAP. Uno de los cambios más relevantes es la sobreexpresión de canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes, que genera un aumento de la excitabilidad de la membrana neuronal (Coutaux *et al*, 2005).

La lesión tisular también induce la liberación de citoquinas e interleuquinas (IL-6 y IL-1 $\beta$ ) y del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que a su vez aumentan la liberación de sustancias proalgésicas como las PGs, el NGF, la BK y los H<sup>+</sup>. La BK y las PGs facilitan la despolarización. Estos cambios disminuyen el umbral de respuesta del nociceptor, de tal forma que se necesita una menor intensidad del estímulo para activarlo. Por su parte, el NGF activa vías de señalización intracelular que promueven la expresión de proteínas pronociceptivas y/o receptores (SP, CGRP), mediante segundos mensajeros (Coutaux *et al*, 2005).

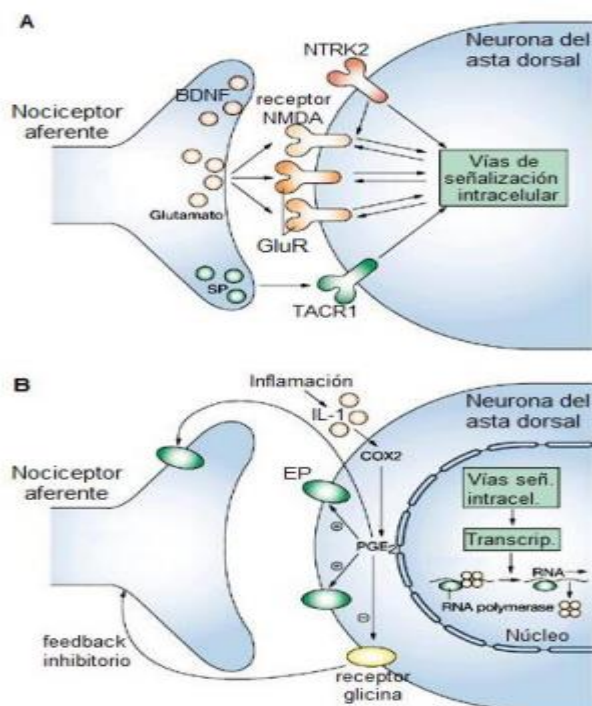
Si el estímulo inflamatorio persiste, la activación continua de las terminaciones periféricas puede inducir un aumento en la excitabilidad de las neuronas nociceptivas del ADME, dando lugar al fenómeno de sensibilización central. Las alteraciones periféricas provocadas por la

inflamación conllevan un aumento en la excitabilidad de las neuronas de WDR en el ADME. Esta hiperexcitabilidad se manifiesta por un aumento de la actividad neuronal (ME) en respuesta a los estímulos nocivos, la expansión de los campos receptivos neuronales y propagación de la hiperexcitabilidad espinal a segmentos superiores.

La sensibilización central se inicia y mantiene por la continua actividad de las fibras C sensibilizadas Baron (2006). Los cambios pueden involucrar otras sinapsis que no estaban afectadas por la sensibilización periférica, por lo que la hipersensibilidad se extiende más allá de la zona lesionada, apareciendo hiperalgesia secundaria. Durante la sensibilización central se producen tanto cambios plásticos inmediatos e independientes de una regulación transcripcional, como cambios más tardíos dependientes de procesos transcripcionales.

Se ha establecido que la sensibilización central comprende dos fases diferenciadas con mecanismos específicos. En la primera aparecen cambios en los receptores de glutamato y en los canales iónicos. En la segunda fase, más larga, se sintetizan nuevas proteínas que son responsables de la sensibilización central de larga duración (Woolf, 2011).

Figura 11. Fases de la sensibilización central.



Nota: García 2005. p.39.

En la primera fase existen muchos inputs hacia las neuronas del asta dorsal que pueden independiente o coordinadamente iniciar el proceso de sensibilización central. Con el aumento del calcio intracelular se activan varias quinasas calcio-dependientes que actúan sobre los receptores y canales iónicos para aumentar la eficacia sináptica. Cuando se prolonga/intensifica la llegada al ADME de impulsos nerviosos transmitidos por fibras C, se producen cambios neuronales extensos y de larga duración. Por una parte, se amplían los campos receptivos de las neuronas espinales, es decir, responden a estímulos que normalmente estarían fuera de su zona de respuesta (Woolf, 2011).

También se observa un incremento en la magnitud y duración de la respuesta a los estímulos. Además, hay una reducción en el umbral de activación, con lo que estímulos que antes no se consideraban dañinos activan una respuesta nociceptiva. Estos cambios son muy importantes en estados de dolor agudo, como el postquirúrgico, y en el posterior desarrollo de dolor crónico (Wall y Melzack, 1999).

Una vía importante en esta fase implica la inducción de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las neuronas del asta dorsal, que promueve la producción de prostaglandina E2 (PGE2). La PGE2 se une a sus receptores del asta dorsal y potencia las corrientes de los receptores AMPA y NMDA, activa canales iónicos no selectivos y reduce la neurotransmisión inhibitoria al bloquear los receptores de glicina. Con todo ello disminuye el umbral de activación de las neuronas de amplio rango dinámico en el asta dorsal, y disminuye el efecto modulador-inhibidor sobre la transmisión nociceptiva (Wall y Melzack, 1999).

Otro de los cambios es el reclutamiento de receptores AMPA y NMDA hacia la membrana neuronal, desde vesículas de almacenamiento en la sinapsis. Este proceso está modulado por varias quinasas (calmodulinas, PKA, ERK, etc.). Además de estos cambios translacionales, se induce la transcripción mediada por la activación de varios factores de transcripción, siendo el CREB el más estudiado, y se expresan los genes de c-Fos, NK1, TrkB y COX-2. Con ello se inducen cambios morfológicos en las neuronas y la síntesis de nuevos receptores de membrana, con lo que aumenta la sensibilidad neuronal (Woolf y Costigan, 1999).

Se ha observado que estos cambios fenotípicos pueden modificar ciertas fibras, por ejemplo provocando que la SP se exprese en fibras A. Esto implicaría que tanto las fibras A $\beta$  (que transmiten estímulos de baja intensidad) como las C (estímulos de alta intensidad) participarían en la aparición de hipersensibilidad nociceptiva. La sensibilidad aumentada se

manifiesta principalmente como hipersensibilidad táctil progresiva, donde una estimulación mecánica de baja intensidad (tacto ligero) sobre la piel inflamada produce un aumento progresivo en la excitabilidad de las neuronas de la médula (Woolf y Costigan, 1999).

La sensibilización central no se limita a la ME, sino que aparecen también cambios en diversas zonas del cerebro, tales como el tálamo y la corteza somatosensorial. Estos cambios se han observado mediante el uso de biomarcadores o resonancia magnética, observando un aumento en la excitabilidad de algunos grupos neuronales y cambios en los patrones de procesamiento cerebral (Latremoliere y Woolf, 2009).

La participación de la glía en los procesos de sensibilización nociceptiva ha sido ampliamente investigada. Tal como se ha comentado anteriormente, las células de la glía son las únicas células inmunocompetentes del sistema nervioso y fisiológicamente tienen la función de mantener la homeostasis, participando además (astrocitos, microglía) en la transmisión y modulación nociceptiva (Scholz y Woolf, 2007).

En la ME, la inflamación periférica, induce la liberación de glutamato y otros transmisores excitatorios (SP, CGRP) que además de activar la neurona postsináptica e inducir la transmisión de la señal, provocan cambios fenotípicos en los astrocitos y la microglía que pasan del estado de “reposo” a “activo/reactivo”. La activación de la glía por el efecto de los neurotransmisores induce una entrada de  $Ca^{2+}$ , y la activación de cascadas intracelulares, que en última instancia sintetizan y liberan factores proinflamatorios como citoquinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), quimioquinas y otros neuromoduladores (ATP y NO) (Scholz y Woolf, 2007).

La comunicación neurona-glía es bidireccional, ya que algunas moléculas liberadas por la glía actúan sobre receptores neuronales, y viceversa. Se considera que estas interacciones recíprocas entre células gliales y neuronas contribuyen a la amplificación de las señales de dolor, incrementando la excitabilidad neuronal y la sensibilización central. La activación glial es por tanto parte de la respuesta proinflamatoria, que contribuye a la sensibilización central y la amplificación de las señales nociceptivas, en particular en estados de dolor crónico o patológico (Bradesi, 2010).

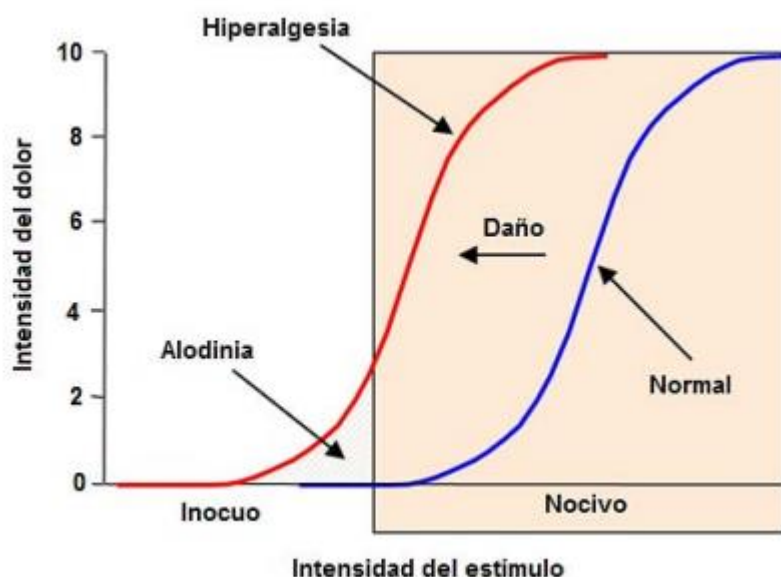
Por último, mencionar que la glía activada durante los procesos patológicos puede presentar una actividad antiinflamatoria y neuro protectora mediante la liberación de citoquinas antiinflamatorias y la disminución de la liberación de mediadores proinflamatorios (citoquinas,

quimioquinas y NO), así como la activación de procesos que conducen al restablecimiento del estado celular inicial (Milligan y Watkins, 2009).

### Manifestaciones clínicas de la sensibilización nociceptiva.

Tras una incisión quirúrgica se observa una reacción inflamatoria local acompañada de un dolor característico (localizado, intenso y persistente), distinto al inducido por otros tipos de lesión periférica. La lesión induce sensibilización nociceptiva se manifiesta clínicamente como hiperalgesia y alodinia. Siguiendo la descripción de la IASP en su clasificación taxonómica (IASP, 2011), la hiperalgesia “es un aumento de la sensibilidad al dolor”, que implica una disminución del umbral nociceptivo y un aumento de la respuesta frente a un determinado estímulo. Puesto que, en muchos casos, es difícil establecer si un determinado estímulo es capaz de activar los nociceptores, es útil disponer de un término genérico para designar aquellos estados en que la sensibilidad al dolor está aumentada.

Figura 12. Sensibilización al dolor.



Nota: García 2005. p.44.

Se considera que existe alodinia cuando un estímulo inocuo (no-nociceptivo) induce dolor. Este término sólo debería utilizarse cuando se conoce que en una situación normal el estímulo no activa los nociceptores; un ejemplo es cuando el roce de la piel o una caricia, que son

estímulo no-nociceptivos, se perciben como eventos dolorosos. Esta respuesta exagerada a la estimulación periférica (hiperalgesia/alodinia), esta mediada por fibras A $\delta$ , C y también A $\beta$  (Sandkühler, 2009).

Existen dos tipos de hiperalgesia: primaria y secundaria. La primaria se manifiesta como la respuesta exagerada a un estímulo aplicado en la zona contigua a la lesión, mientras que la secundaria aparece en áreas adyacentes al lugar donde se produce la lesión. La hiperalgesia primaria y secundaria son consecuencia de la sensibilización periférica y central, respectivamente. La hiperalgesia primaria, se debe principalmente a la sensibilización de las terminaciones nerviosas nociceptivas periféricas (sensibilización periférica), y por lo general desaparece al curarse la lesión. La hiperalgesia secundaria está en relación a cambios en el procesamiento de la información sensorial en el SNC (sensibilización central); se inicia debido al aumento de excitabilidad de las fibras nerviosas nociceptivas y puede persistir una vez ha desaparecido la lesión inicial (Sandkühler, 2009).

Como ya hemos comentado la gran mayoría de pacientes intervenidos de PTR presentan osteoartritis en la articulación de la rodilla. Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación de la articulación y el consecuente dolor. Este dolor se cronifica con el tiempo y se observan cambios en el procesamiento del dolor central, es decir sensibilización central nociceptiva (Lluch Girbés *et al*, 2013).

Al someter a los pacientes a una intervención de PTR, la lesión quirúrgica induce una reacción inflamatoria local acompañada de dolor y sensibilización nociceptiva manifestada por hiperalgesia y alodinia, que pueden agravar la sensibilización central nociceptiva previa provocada por el dolor crónico. De esta combinación de factores surge la dificultad de tratar el dolor agudo postoperatorio en los pacientes de PTR (Lluch Girbés *et al*, 2013).

## **Tipos de Dolor**

### **Dolor postoperatorio agudo y crónico**

Según su etiología el dolor se clasifica en nociceptivo-inflamatorio o neuropático (IASP, 2011); mientras que según su duración puede ser agudo o crónico (>3 meses de duración). En el presente trabajo hemos investigado el dolor postoperatorio durante las primeras 24 horas del

postoperatorio, en pacientes que sufrían en su mayor parte dolor crónico inflamatorio, que presenta además un componente neuropático.

El dolor neuropático se produce cuando existe una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial; es con frecuencia crónico e incapacitante. Es uno de los tipos de dolor más difíciles de tratar ya que los analgésicos habituales (opioides, AAs, AINEs) son generalmente ineficaces. En la actualidad los tratamientos farmacológicos utilizados para aliviar el dolor neuropático incluyen antidepresivos, antiepilépticos, anticonvulsivantes y lidocaína o capsaicina por vía tópica, aunque debido a la escasa eficacia de estos fármacos, se recomienda a los pacientes la utilización de terapias físicas, relajación, masajes, técnicas de neuroestimulación o acupuntura, entre otras (Finnerup *et al*, 2010).

El dolor nociceptivo o inflamatorio constituye la respuesta normal del organismo a la lesión tisular de la piel, los músculos, las vísceras, las articulaciones, los tendones, los huesos, etc. Puede ser somático, que por lo general es localizado (musculoesquelético o cutáneo), o visceral, que es un tipo de dolor referido y difuso (órganos internos, músculo liso). El DAP es un dolor nociceptivo producido por la lesión quirúrgica (dolor incisional), que desencadena una reacción inflamatoria local y que puede tener un componente neuropático debido a que durante la cirugía, se lesionan fibras nerviosas periféricas (Finnerup *et al*, 2010).

El aumento en la concentración de lactato y la disminución del pH en la piel y musculatura después de la incisión sugieren que el dolor postoperatorio podría tener un componente isquémico. El dolor isquémico se produce principalmente por una disminución del pH tisular (acidez); en los pacientes postquirúrgicos la inflamación tisular y la inmovilidad favorecen la salida de líquido intersticial de los tejidos, se reduce el flujo sanguíneo y se acumula ácido láctico lo que disminuye el pH (Kim *et al*, 2007).

Los receptores de acidez (ASCIC) detectan los cambios en los niveles de pH y provocan un aumento en la señalización nociceptiva. El DAP induce sensibilización nociceptiva con hiperalgesia y alodinia. Se caracteriza por ser agudo y autolimitado en el tiempo, aunque puede convertirse en crónico aproximadamente en el 30% de la población (Kehlet *et al*, 2006).

La intensidad del DAP es variable, y está en relación al tipo de cirugía, la anestesia y las características del paciente. Para su tratamiento, se utilizan analgésicos sistémicos (opioides y

no-opioides), así como técnicas de analgesia regional (con anestésicos locales), combinados entre sí en la denominada analgesia multimodal (Parvizi y Bloomfield, 2013).

Algunos estudios indican que la hiperalgesia primaria en la región de la incisión podría estar relacionada con la conversión de los nociceptores A $\delta$ , a fibras mecánicamente sensibles después de la incisión. Además de este evento, existen múltiples mecanismos que se ha postulado podrían estar implicados en la sensibilización nociceptiva inducida por la lesión quirúrgica. Entre ellos, tiene especial relevancia el aumento en la expresión y actividad de los receptores del glutamato (principal transmisor excitatorio en el SNC) en la medula espinal y otras áreas del SNC. Como se ha mencionado anteriormente, tanto los receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA y kainato) como los metabotrópicos (mGluRs) participan en la transmisión nociceptiva y contribuyen a la sensibilización central y periférica inducida por la lesión inflamatoria (Pogatzki *et al*, 2002).

El NMDA desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica y está implicado en los procesos de facilitación y sensibilización nociceptiva. En la práctica clínica, dosis subanestésicas de ketamina, un antagonista del receptor NMDA, bloquea el receptor NMDA, impidiendo (parcialmente) la sensibilización central inducida por la incisión; por este motivo se utiliza para prevenir la aparición de dolor crónico postquirúrgico, aunque su eficacia no está bien establecida (De Kock y Lavand'homme, 2007).

Otros autores han observado que los antagonistas de los receptores AMPA inducen analgesia efectiva en modelos animales de dolor incisional, postulando que estos receptores participan en el mantenimiento del dolor incisional a corto plazo (Zahn *et al*, 1998).

Estudios preclínicos muestran también que los receptores mGlu se sobre expresan en las neuronas nociceptivas del tracto espinotalámico y están implicados tanto en la sensibilización periférica como central. En la actualidad los antagonistas de los receptores mGlu están siendo activamente investigados como posibles dianas terapéuticas en el tratamiento del dolor agudo y crónico (Chiechio *et al*, 2004).

El dolor agudo postoperatorio puede transformarse en crónico en un elevado número de pacientes (aproximadamente el 30%), sin que se conozcan de momento los factores que determina o influyen en su cronificación. Por lo general aparece 3-6 meses después de la cirugía y es probable que, además de la lesión inflamatoria inducida por la incisión, el daño nervioso

que acompaña a toda cirugía tenga un papel relevante. En la clínica humana se han descrito diversos factores asociados a padecer dolor crónico postquirúrgico (DCPQ), que podrían estar relacionados con distintos eventos del proceso anestésico-quirúrgico en los periodos pre-, intra- y postoperatorio, así como con factores psicosociales y socioambientales relacionados con el paciente (Lavand'homme, 2011).

### ***Factores predictivos de la aparición de dolor agudo postoperatorio.***

Estos predictores se pueden agrupar en cinco categorías: factores demográficos, psicológicos, presencia de dolor preoperatorio, factores quirúrgicos y otras causas como la predisposición genética. Entre los factores demográficos, se ha publicado que la edad correlaciona negativamente con la intensidad del DAP y con el consumo de analgésicos. Por lo general, cuando más jóvenes son los pacientes mayor es la intensidad del dolor postoperatorio que indican (Gerbershagen *et al*, 2014).

Se ha postulado que con la edad, la transmisión nociceptiva periférica podría estar debilitada, hecho que se ha investigado en modelos preclínicos de dolor. Otra hipótesis propone que con la edad la manera de afrontar el dolor, y las experiencias dolorosas previas, podrían disminuir la valoración de la intensidad del dolor por el paciente (Lachapelle y Hadjistavropoulos, 2005).

En cuanto al género, las mujeres tienden también a indicar una mayor intensidad de DAP, aunque dependiendo del tipo de estudio y la metodología utilizada esta correlación no es muy evidente. Existen numerosos trabajos que muestran que aquellos pacientes con una actitud o personalidad catastrofista sufren un DAP más intenso. Se ha observado que este tipo de actitud se basa en tres elementos principales: la magnificación del evento (“temo que me va a pasar algo muy malo”), la meditación/reflexión (“no puedo parar de pensar en el dolor”) y la sensación de indefensión (“no puedo hacer nada para reducir el dolor”) (Gerbershagen *et al*, 2014).

Otro de los factores psicológicos más estudiados es la ansiedad, que correlaciona positivamente con el DAP intenso. Esta relación se conoce desde hace décadas, aunque los mecanismos que intervienen no han podido ser establecidos de forma definitiva. Estudios con ratones muestran que en los estados de ansiedad, se liberan neurotransmisores en el SN (p.ej.,

adrenalina, oxitocina, endorfinas) que podrían alterar el equilibrio de los sistemas de modulación nociceptiva (Ip *et al*, 2009).

Además de la ansiedad se ha propuesto que ciertos aspectos psicológicos como el estado de ánimo, el estado afectivo o la personalidad también podrían correlacionar directamente con la intensidad del DAP tras una PTR. La obesidad también ha sido investigada como factor asociado al DAP. Este factor tiene especial relevancia en el presente estudio puesto que los pacientes intervenidos de PTR, con frecuencia presentan obesidad (Vissers *et al*, 2012)

El exceso de peso es un factor importante en el deterioro de la rodilla (Samson y cols., 2010) debido a un mayor desgaste mecánico de la articulación; existe además una relación directa entre la obesidad y la aparición de osteoartritis, el dolor crónico preoperatorio, y un aumento de la incidencia de complicaciones postquirúrgicas (infecciones, recambio/revisión de la prótesis por rotura o desgaste, etc.) (Johnson y Hunter, 2014)

En cuanto a la influencia de la obesidad sobre la intensidad de DAP no hay evidencia definitiva sobre la misma. Es posible que las diferencias entre los distintos estudios pudieran estar en relación al tratamiento farmacológico utilizado en estos pacientes que conlleva ciertas dificultades. La obesidad puede alterar la farmacocinética de algunos fármacos, por lo que los pacientes obesos requieren una monitorización estricta en el postoperatorio cuando se utilizan opioides mayores como analgésicos.

En el postoperatorio, estos pacientes presentan una mayor incidencia de complicaciones respiratorias que se agravan con la administración de opioides. Puesto que el DAP es más difícil de tratar en pacientes obesos, es posible que éstos reciban una analgesia inadecuada o insuficiente y presenten una mayor intensidad de DAP (Lloret *et al*, 2009).

Múltiples autores han investigado los tipos de cirugía que podrían inducir una mayor intensidad de DAP. Algunos estudios muestran que la cirugía abdominal, ortopédica y torácica son las más dolorosas en el periodo postoperatorio. Además la cirugía para la extirpación de neoplasias o en general la cirugía mayor y de larga duración, también correlaciona positivamente con la intensidad del DAP (Ip *et al*, 2009).

Por último, mencionar que la predisposición genética podría ser un factor que influye sobre la intensidad del DAP. Este es un campo de investigación novedoso que hasta el momento, ha permitido caracterizar algunos genes candidatos que podrían ser relevantes en la aparición de

dolor intenso en el periodo postoperatorio. Un gen objeto de estudio es el OPRM1, ya que una mutación en este gen puede estar asociada a la reducción en la expresión y señalización de los receptores ROM y por tanto en la modulación endógena de la nocicepción (Walter y Lötsch, 2009).

También tiene relevancia en relación al efecto analgésico de los opioides, que constituyen el gold standard en el tratamiento del DAP moderado-intenso. Este y otros genes como el CYP2D6 (que transforma la codeína en morfina), podrían tener relevancia para poder establecer en un futuro tratamientos analgésicos individualizados en el tratamiento del DAP; sin embargo, todavía estamos lejos de que las terapias personalizadas basadas en el genotipo sean una realidad en la práctica clínica (Zhou, 2009).

#### ***Factores predictivos de la aparición de dolor crónico postoperatorio.***

Se estima que el dolor crónico postquirúrgico (DCPQ) afecta entre el 20-50% de los pacientes y en la actualidad se han identificado diversos predictores que podrían influir sobre su aparición; curiosamente, estos factores son similares a los observados para la aparición de DAP. En el preoperatorio destacan las características demográficas del paciente como edad, género y obesidad, las comorbilidades y factores psicológicos como el estado depresivo, estrés, vulnerabilidad psicológica y incapacidad funcional (Wu y Raja, 2011).

La ansiedad, el catastrofismo y el dolor crónico preoperatorio, serían buenos predictores de la aparición de DCPQ. También el tipo de cirugía y las técnicas anestésicas y analgésicas utilizadas podría tener un valor predictivo, siendo uno de los factores más importantes la intensidad de DAP (Lavand'homme, 2011).

#### ***Prevalencia del dolor agudo postoperatorio.***

Aún a pesar de las múltiples modalidades de tratamiento disponibles, los datos recientes muestran que el tratamiento del DAP sigue siendo inadecuado e insuficiente. Algunos autores muestran que después de la cirugía, hasta el 80% de los pacientes adultos indican dolor, siendo en su mayor parte moderado-intenso. Además de causar sufrimiento innecesario al paciente, el

dolor si no se alivia, tiene consecuencias fisiológicas y psicológicas adversas a corto y largo plazo (Wu y Raja, 2011).

Las causas de la elevada prevalencia del DAP no se conocen con exactitud. En muchos casos el tratamiento inadecuado del dolor se debe a la aplicación incorrecta de la información sobre los tratamientos analgésicos disponibles. Otras causas que se han considerado relevantes son la falta de evaluación y documentación del dolor como la quinta constante vital, la ausencia de protocolos específicos para el DAP, las deficiencias en los programas educativos sobre tratamiento del dolor para el personal sanitario, la infrautilización de técnicas analgésicas eficaces, o incluso el no cumplimiento de las guías disponibles (Zaslansky *et al*, 2009).

La cirugía de PTR induce dolor postoperatorio y se estima que aproximadamente el 50% de pacientes sufren dolor moderado-severo después de la cirugía (Chan y cols., 2013), aún a pesar de los protocolos analgésicos utilizados. Existe cierta controversia sobre qué técnicas (bloqueos nerviosos, infiltración con anestésicos locales, etc.) y tratamientos farmacológicos son más eficaces, y hasta el momento ha sido imposible establecer un tratamiento óptimo (Xu *et al*, 2014).

## **Tratamiento del Dolor Agudo Postoperatorio**

### ***Analgesia Multimodal***

Los fármacos analgésicos utilizados para el tratamiento del dolor se pueden agrupar en dos grandes familias: analgésicos opioides y no-opioides. También se utilizan los llamados fármacos adyuvantes, que aunque en su mayoría no son analgésicos, favorecen o incrementan la analgesia. En el tratamiento del dolor de intensidad moderada o intensa la administración de un solo analgésico es con frecuencia insuficiente para controlar el dolor, por lo que se utilizan asociaciones o combinaciones de fármacos en lo que se denomina analgesia multimodal o balanceada (Kehlet, 2009).

La analgesia multimodal consiste en la administración simultánea de dos o más fármacos (o modalidades terapéuticas) que inducen analgesia por mecanismos diferentes. Con frecuencia cuando los fármacos se combinan en una proporción 1:1 en base a su potencia el efecto

analgésico es sinérgico o aditivo, aunque puede aparecer antagonismo en caso de administrar fármacos con actividad de agonista parcial junto con agonistas puros (Montes *et al*, 2000).

Mediante la analgesia multimodal es posible disminuir las dosis individuales de cada analgésico en la combinación, y como consecuencia disminuyen los EI. En el tratamiento del DAP los protocolos de analgesia multimodal incluyen por lo general un analgésico-antitérmico (AA) y un antiinflamatorio no-esteroideo (AINE); además si el dolor es intenso se asocia un opioide o analgesia regional. Al protocolo también se pueden añadir adyuvantes como la ketamina, en casos de DAP de difícil tratamiento (Buvanendran y Kroin, 2009).

Las asociaciones de fármacos analgésicos fueron planteadas por la OMS para el tratamiento del dolor en pacientes de cáncer OMS (1988), introduciendo la “Escalera de dolor” o “Escalera analgésica de la OMS” que se basa en la administración simultánea de distintos analgésicos según la intensidad del dolor que sufre el paciente. En el primer escalón (dolor leve) se recomiendan los analgésicos no-opioides con o sin fármacos adyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta (dolor moderado) se recomienda el uso de opioides débiles que se añaden a los analgésicos no-opioides y/o adyuvantes. Por último, si el dolor llega a ser intenso está indicada la administración de opioides fuertes junto a los analgésicos no-opioides y/o adyuvantes.

Algunos autores han planteado añadir un cuarto escalón en el cual además de fármacos analgésicos se proponen utilizar tratamientos analgésicos invasivos como bloqueos nerviosos o sistemas implantables de administración de analgésicos por vía intratecal (Eisenberg *et al*, 2005)

Figura 13. Escalera analgésica de la OMS.



Nota: Garcia 2005, adaptado de OMS (1998). p.47.

### ***Analgésicos Opioides***

Los efectos analgésicos del opio (*Papaver somniferum* o adormidera) se conocen desde la antigüedad, aunque no fue hasta 1806 que el farmacéutico alemán FW Sertürner aisló un alcaloide que denominó morfina. La morfina se considera el prototipo de los fármacos opioides ya que es el más utilizado y mejor estudiado (Yaksh y Wallace, 2011).

Los opioides son los principales analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor postoperatorio, individualmente o durante la analgesia multimodal. Los términos “opiáceo” y “opioides” no deben confundirse, ya que el primero se refiere a las sustancias extraídas del opio, y por extensión, también se denominan así los productos derivados de la morfina. El término “opioides” incluye cualquier sustancia, endógena o exógena, que tiene afinidad por los receptores opioides (Yaksh y Wallace, 2011).

La mayor parte de los analgésicos opioides utilizados en la clínica humana, ejercen sus efectos farmacológicos uniéndose a los ROM, que están ampliamente distribuidos en el organismo (neuronales y extra-neuronales). En relación a su amplia distribución, los efectos farmacológicos de los analgésicos opioides son múltiples y simultáneos. Así, disminuyen el componente sensorial y la respuesta afectiva al dolor, pero también inducen múltiples efectos indeseados como somnolencia, sedación, náusea y vómito, prurito, estreñimiento, retención urinaria, aumento del tono de los esfínteres, depresión respiratoria, entre otros (Yaksh y Wallace, 2011).

Tanto la analgesia como los EI son dosis-dependientes. Cuando un agonista opioide se une a su receptor, se activan vías de señalización intracelular que tienen como consecuencia la disminución de la transmisión de impulsos dolorosos, produciéndose por tanto analgesia. La activación del ROM por un agonista (morfina por ejemplo) induce cambios intracelulares (mediados por las proteínas G) que conducen a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, SP, etc.) así como a una hiperpolarización de la membrana neuronal que disminuye la probabilidad de generar nuevos potenciales de acción (Yaksh y Wallace, 2011).

La administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de expresión génica que son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La tolerancia se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta, y/o por la reducción en la duración de la acción, lo que obliga a aumentar la dosis o a reducir los intervalos de administración. En general, se desarrolla con relativa rapidez para los efectos depresores de los opioides (p. ej., analgesia, depresión respiratoria, sedación e hipotensión) y mucho menos, para la miosis y la inhibición del tránsito gastrointestinal (Savage *et al*, 2008).

La administración repetida de opioides puede inducir dependencia (o adicción), que consiste en una falta de control frente a su uso, un consumo compulsivo, una conducta de búsqueda de la droga y la presencia de problemas médicos y sociales. Se trata de una dependencia psicológica y también física. La dependencia física aparece porque el organismo se vuelve dependiente de estas sustancias para conseguir su homeostasis interna, y al interrumpir bruscamente su administración aparece un síndrome de abstinencia. Los principales síntomas de abstinencia opioide son náuseas, vómitos, diarrea, pupilas dilatadas, dolor abdominal, insomnio, ansiedad extrema, depresión, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, y en pacientes adictos (con dependencia psicológica) una intensa ansia para conseguir el opioide (Yaksh y Wallace, 2011).

Los opioides son los analgésicos más eficaces para controlar el dolor nociceptivo de intensidad moderada-severa, mientras que su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático o mixto es limitada. Poseen además otras aplicaciones clínicas, utilizándose como antitusígenos (p. ej., codeína), antidiarreicos (p. ej., loperamida) y para mejorar la disnea (morfina). Además la metadona, y en menor medida la buprenorfina, se utilizan para tratar la dependencia psicológica o adicción a otros opioides (O'Brien, 2011).

Los opioides se administran de manera aguda en el tratamiento del dolor postoperatorio, en el tratamiento del dolor en urgencias, durante manipulaciones ortopédicas, en el infarto de miocardio, etc. Cuando el dolor es intenso y persistente con frecuencia se precisa la administración crónica de opioides, tal como ocurre en el tratamiento del dolor del cáncer. Su eficacia en el tratamiento de dolor crónico no-oncológico es controvertida (Chou *et al*, 2009).

Puesto que la analgesia opioide es dosis-dependiente y la respuesta a los agonistas no alcanza un techo terapéutico, la presencia de EI constituye el factor limitante para aumentar las dosis. En la actualidad, los opioides se utilizan con frecuencia asociados a otros analgésicos para mantener un nivel adecuado de analgesia y a la vez disminuir los EI (analgesia multimodal). El EI más importante es la depresión respiratoria, cuya frecuencia es inferior al 1%; su aparición es poco habitual en presencia de dolor y con frecuencia va precedida de somnolencia (Yaksh y Wallace, 2011).

La sedación y somnolencia son EI frecuentes en el periodo postoperatorio, aunque tras la administración crónica de opioides, estos efectos desaparecen a los 5-7 días, debido a que se produce tolerancia. La intensidad de los EI depende de las dosis administradas y de la susceptibilidad individual; se requiere especial precaución en niños, ancianos y pacientes que toman otros fármacos depresores del SNC. Las náuseas y vómitos son los EI más frecuentes en el periodo postoperatorio (30-50%); aparecen en relación a la estimulación de los quimiorreceptores del área postrema del cerebro y se pueden prevenir/tratar con antieméticos (p. ej., metoclopramida, ondansetron). En el tracto gastrointestinal, los opioides inhiben la motilidad y la secreción de fluidos, por lo que provocan estreñimiento, e incluso íleo, sin que aparezca tolerancia a este efecto (Whittle *et al*, 2011).

El prurito por lo general está asociado a la liberación de histamina. Se observa principalmente con la meperidina, la morfina y también con el fentanilo. Otros EI menos frecuentes son cefaleas, diaforesis, miosis, retención urinaria, alteraciones hormonales (p. ej., disminución de la libido, amenorrea), hipertonía muscular, sequedad de boca y estados de euforia con alucinaciones (O'Donnell y Shelton, 2011).

Otro EI es la llamada hiperalgesia inducida por opioides (HIO), que aparece en algunos pacientes que experimentan dolor como resultado de la administración de opioides. La HIO se considera un efecto paradójico puesto que aparece simultáneamente al efecto analgésico. Puede presentarse con la administración de cualquier opioide, después de una administración aguda o

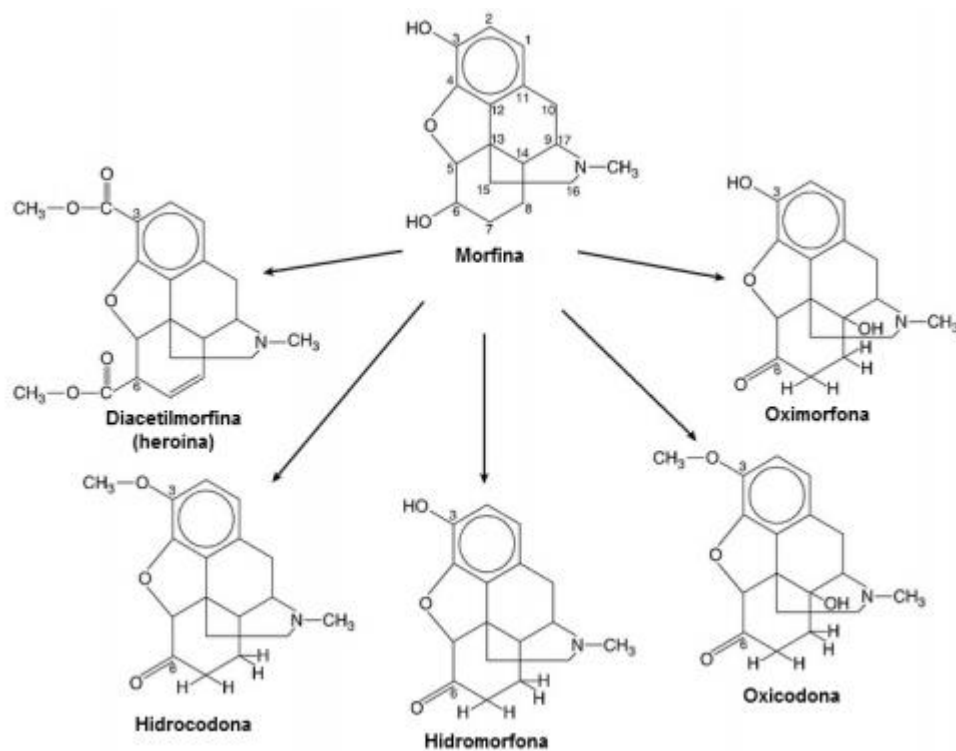
crónica, es dosis-dependiente y es de mayor intensidad cuando se utilizan opioides de corta duración como el remifentanilo (Fletcher y Martinez, 2014).

Este efecto está bien documentado, y en el mismo podrían participar diversos mecanismos como la activación de las vías glutaminérgicas centrales, principalmente vía el receptor NMDA, el aumento de la facilitación espinal descendente mediada a través de cambios en la actividad de las células ON- y OFF- en la médula rostro-ventral (RVM) así como el aumento de la concentración de dinorfina a nivel espinal (supra-espinal, RVM), que favorece la liberación de CGRP, favoreciendo la excitación neuronal (Lee y Yeomans, 2014).

En cuanto a su utilización clínica, los opioides pueden ser administrados por todas las vías: sistémica (oral, intravenosa, transcutánea, transmucosa, subcutánea, intramuscular), espinal (intratecal o epidural) o periférica (intraarticular). Disponemos de muchos opioides para ser utilizados en la clínica humana y su clasificación es relativamente compleja. Se pueden agrupar según su origen (naturales, semisintéticos o sintéticos), según su eficacia analgésica (fuertes o mayores y débiles o menores), o bien de acuerdo a su afinidad y eficacia por los RO (agonistas, antagonistas, agonista-antagonistas, agonistas inversos) (Lee y Yeomans, 2014).

Según su origen los opioides se clasifican en naturales (alcaloides), semisintéticos, sintéticos y POE. Los opioides naturales son alcaloides contenidos en la planta del opio, los principales son morfina y codeína. Existen unos 25 alcaloides en la planta del opio, aunque la mayoría tienen un valor terapéutico limitado o desconocido. Los opioides semisintéticos se obtienen a partir de la modificación química de opioides naturales o ésteres de morfina (p. ej., hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, heroína, nalbufina, etc.). Los opioides sintéticos son moléculas nuevas sintetizadas en el laboratorio. Los más conocidos son: tramadol, meperidina (o petidina), metadona, tilidina, fentanilo, piritramida, entre otros. (Lee y Yeomans, 2014).

Figura 14. Opioides semisintéticos derivados de la morfina.



Nota: García 2005. p.50.

Todos los fármacos analgésicos opioides utilizados en el tratamiento del dolor actúan uniéndose a los ROM para producir analgesia. Según la interacción de los fármacos opioides con los RO se clasifican en agonistas, antagonistas, agonistas-antagonistas y agonistas inversos de los RO (ROM, ROD y/o ROK). Los agonistas puros presentan elevada eficacia. Pertenecen a este grupo la morfina, la heroína, la meperidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados. Los agonistas parciales como la buprenorfina, actúan sobre los RO con una menor eficacia y muestran un techo analgésico que limita su uso; sin embargo sus efectos indeseables como depresión respiratoria y dependencia son también menos intensos (Al-Hasani y Bruchas, 2011).

Son antagonistas puros aquellos opioides que poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia; impiden por tanto la acción de los agonistas y carecen de efecto analgésico; entre ellos los más utilizados son la naloxona y la naltrexona. Los agonista-antagonistas actúan como agonistas en un receptor y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro. Cuando se administran junto a un agonista puro o bien a pacientes que han sido tratados con agonistas, pueden antagonizar los efectos e inducir un síndrome de abstinencia (Al-Hasani y Bruchas, 2011).

Son ejemplos de agonistas antagonistas la buprenorfina, que actúa como un agonista parcial del ROM, antagonista del ROK y del ROD, o la nalbufina que es agonista del ROK y antagonista del ROM. Un cuarto tipo de interacción la observamos con los agonistas inversos. Son sustancias sin utilidad terapéutica que se unen al mismo receptor que un agonista, pero inducen una respuesta farmacológica opuesta (Al-Hasani y Bruchas, 2011).

Otra forma habitual de clasificar estos fármacos es como opioides débiles (o menores) y opioides fuertes (o mayores). Dentro del grupo de opioides débiles encontramos la codeína (o metilmorfina). Es un alcaloide que se encuentra de forma natural en el opio, y es un agonista débil de los ROM. Su eficacia analgésica es entre diez y doce veces menor que la de la morfina, por lo que está indicada en el tratamiento del dolor leve. Es un antitusígeno eficaz e induce estreñimiento y somnolencia (Yaksh y Wallace, 2011).

Otro opioide débil muy utilizado en la práctica clínica es el tramadol. Es un análogo sintético de la codeína pero con una eficacia analgésica mayor. Es un agonista puro no selectivo, pero tiene mayor afinidad por los ROM. Inhibe además la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina en la médula espinal, favoreciendo la modulación inhibitoria endógena del dolor. Está indicado en el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada. Los efectos indeseables gastrointestinales, cardiovasculares y respiratorios (depresión respiratoria), son menores que los de otros opioides (Drewes *et al*, 2013).

Dentro de los opioides fuertes destaca la morfina, el cual es el opioide de referencia con el que se comparan los demás opioides. Es un agonista de los ROM, y en menor medida de los ROD y ROK. Se absorbe por todas las vías, aunque la vía endovenosa, la oral y la subcutánea, son las que se utilizan con mayor frecuencia. La oxicodona es otro opioide fuerte que además de unirse al ROM es agonista del ROK; posee una potencia analgésica dos veces superior a la morfina y se utiliza por vía endovenosa o por vía oral (Yaksh y Wallace, 2011).

En este grupo destaca el fentanilo, es un agonista puro de los ROM, entre 80 y 100 veces más potente que la morfina. Utilizado en analgesia y también como anestésico durante la anestesia balanceada o endovenosa total (TIVA). Debido a que es muy liposoluble, existen distintas formulaciones para su administración: intravenosa, epidural, intradural, transmucosa o transdérmica en forma de parches (Yaksh y Wallace, 2011).

### ***Analgésicos no-opioides***

Constituyen uno de los grupos farmacológicos con más principios activos en el mercado. En este grupo se incluyen dos familias de fármacos analgésicos bien diferenciadas: los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los analgésicos-antitérmicos (AA). Los analgésicos no-opioides presentan un techo analgésico, por lo que se utilizan en el tratamiento del dolor leve-moderado. Son útiles en el tratamiento del dolor agudo y crónico de distinta etiología como dolor articular, muscular, dental y algunas cefaleas. Se utilizan frecuentemente (individualmente o asociados) en el tratamiento del dolor postoperatorio, postraumático y cólicos nefríticos (Grosser *et al*, 2011)

### ***Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos***

Son un grupo heterogéneo de compuestos, en ocasiones no relacionados químicamente, pero que comparten acciones terapéuticas y EI. Los AINEs se caracterizan por presentar actividad analgésica, antiinflamatoria y antitérmica. Son muy efectivos asociados a otros fármacos en el tratamiento del DAP durante la analgesia multimodal (Derry *et al*, 2013).

Cuando se asocian a otros analgésicos (AAs, opioides), interaccionan de forma sinérgica para la analgesia y también para los, aunque su utilización en el tratamiento del DAP permite reducir las dosis de opioides administradas para obtener analgesia efectiva. Los AINEs son poco eficaces en el tratamiento del dolor visceral y por sí solos carecen de efecto en el dolor neuropático (Cohen y Mao, 2014).

Los AINEs son también antitérmicos (o antipiréticos), efecto producido principalmente por la inhibición de la síntesis de PGE2 a nivel del hipotálamo, donde se encuentran los centros que regulan la temperatura corporal. El mecanismo de acción común de los AINEs es la inhibición de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que participan en la síntesis de eicosanoides tales como prostaglandinas (PGs) y tromboxanos. Estos eicosanoides (principalmente prostaglandina E2 o PGE2) y prostaciclina (PGI2) participan en los mecanismos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis constituye la base de la utilización terapéutica de los AINES. La PGE2 y la PGI2 aumentan el flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la infiltración leucocitaria a partir de la activación de sus receptores respectivos. El reclutamiento de células inflamatorias en el lugar de la herida y la secreción de

citoquinas y factores de crecimiento, induce la síntesis proteica que media y promueve la inflamación (Grosser y cols., 2011).

Sin embargo, las prostaglandinas también participan en múltiples procesos fisiológicos, por lo que su inhibición es responsable de diversos EI (Munir y cols., 2007). Se han identificado dos isoformas de la enzima COX, la COX-1 que es predominantemente constitutiva, y la COX-2, inducible. Algunos autores proponen la existencia de la COX-3, aunque no se ha encontrado el gen que la codifica, por lo que se piensa que podría tratarse de una variante de la COX-1 o -2 (Davies *et al*, 2004).

Cada AINE es más o menos selectivo en la inhibición de un tipo de COX, lo que les confiere diferentes usos clínicos y EI. La COX-1 se encuentra en la mayor parte de tejidos del organismo, predominantemente en las plaquetas, el tracto gastrointestinal (GI) y los riñones. La COX-2 se encuentra también en los riñones y en el SNC, y se induce en los tejidos periféricos por estímulos nocivos que causan dolor e inflamación. Ambas isoformas se expresan en condiciones fisiológicas, pero durante procesos inflamatorios la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces, mientras la expresión de la COX-1 lo hace en menor grado. Muchos mediadores inflamatorios inducen la expresión de COX-2 en diversas células (monocitos, macrófagos, células endoteliales, etc.) y tejidos (sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y tejidos afectados por procesos neoplásicos) (Harirforoosh *et al*, 2013).

Se considera que la COX-2 es la principal fuente de eicosanoides proinflamatorios, aunque la COX-1 también contribuye. Los derivados de la COX-1 tienen un papel dominante en la fase aguda de la respuesta inflamatoria, mientras que la COX-2 aparece a las pocas horas. La acción analgésica de los AINEs se produce tanto a nivel central como periférico y está estrechamente relacionada con su efecto antiinflamatorio. Durante la inflamación los distintos mediadores (p. ej., histamina, bradicinina) presentes en el medio extracelular incrementan la sensibilidad de los nociceptores y aumenta la percepción dolorosa; tanto la PGE<sub>2</sub> como PGI<sub>2</sub> reducen el umbral de estimulación de los nociceptores (sensibilización periférica) al modificar los canales iónicos de membrana (McAdam *et al*, 2000).

Los AINEs impiden la síntesis de prostaglandinas disminuyendo por tanto la inflamación y el dolor. Poseen también efectos centrales, ya que tanto la COX-1 como COX-2 se expresan en el SNC (médula espinal y cerebro) en condiciones fisiológicas, sintetizando y liberando PGs en respuesta a estímulos dolorosos. Este aumento de prostaglandinas contribuye a la

sensibilización central e incrementa la excitabilidad del ADME. La administración de AINEs previene la sensibilización periférica, aunque su papel sobre la sensibilización central no ha podido ser demostrado de forma definitiva (Gudin, 2004).

Además de las principales propiedades terapéuticas de los AINEs (analgésica, antiinflamatoria y antitérmica), estos fármacos inducen EI, sobre la agregación plaquetaria, la función renal, la barrera protectora gastrointestinal y la homeostasis vascular. La acción antiagregante plaquetaria de los AINEs es un proceso mediado por la inhibición de la COX-1, por tanto no lo presentan todos los AINEs. En este sentido, destaca el ácido acetilsalicílico que inhibe las ciclooxigenasa de forma irreversible. Las plaquetas al ser anucleadas tienen limitada la síntesis de nuevas proteínas, por tanto un vez acetilada la COX permanece inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-10 días) (Grosser *et al*, 2011).

Asimismo, la inhibición evita la producción de tromboxanos (TXA<sub>2</sub>), e interfiere con los mecanismos de agregación plaquetaria. Este efecto se utiliza en terapéutica en la prevención de accidentes tromboembólicos (dosis bajas de AINE), o puede considerarse un EI al facilitar la aparición de hemorragias gastrointestinales. A nivel renal las PGs producidas por las COX ejercen varias funciones, regulan el flujo sanguíneo normal del riñón y distribuyen la sangre desde la corteza renal a las nefronas en la región intramedular. Además, contribuyen a mantener la tasa de filtración glomerular y median los efectos diuréticos y natriuréticos (Grosser *et al*, 2011).

La inhibición de la COX-1 disminuye la concentración de PGs en este órgano y genera vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo y de la filtración glomerular. Al inhibir la COX-2 se observa una disminución el flujo sanguíneo glomerular y un incremento de la retención de sodio y agua. El consumo prolongado de AINEs puede inducir toxicidad renal, y en casos extremos provocar insuficiencia renal. En pacientes con una función renal normal el efecto de la administración aguda de AINEs es prácticamente insignificante, sin embargo, en situaciones patológicas (p.ej., enfermedad crónica del riñón, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, hipovolemia) la formación de PGs es esencial para asegurar un flujo sanguíneo renal y una filtración glomerular adecuados (Feria, 2008).

La toxicidad renal crónica o nefropatía analgésica se caracteriza por una disminución de la perfusión renal, provocada por la a inhibición de las PGs, lo que culmina en vasoconstricción renal aguda e isquemia medular y, bajo ciertas condiciones, insuficiencia renal crónica. El fallo

renal es por lo general lento y progresivo, y en casos extremos puede evolucionar hacia la insuficiencia renal terminal. La interrupción del tratamiento con AINEs reestablece la función renal (Feria, 2008).

Las PGs, especialmente PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, son esenciales para mantener y proteger la mucosa gástrica frente a los efectos erosivos de pH ácidos del estómago, ya que inhiben la secreción de ácido, aumentan el flujo sanguíneo local y la secreción del moco protector. La inhibición de la COX-1 por AINEs provoca un descenso de PGs lo que puede producir lesiones gastrointestinales graves. La COX-2 también produce PGs, pero no están ligadas a la función protectora del estómago, por ello, los inhibidores selectivos (o preferentes) de la COX-2 carecen de toxicidad a nivel gastrointestinal (Deeks *et al*, 2002).

Los EI más habituales de los AINEs son a nivel gastrointestinal, y aparecen entre el 15-30% de pacientes tras su administración crónica. Pueden inducir erosiones y úlceras en la mucosa gástrica y duodenal, llegando a provocar hemorragias y perforaciones. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves (hemorragia o perforación), es tres veces superior en personas que consumen AINEs, el riesgo es mayor durante los tres primeros meses de tratamiento y aumenta en pacientes de edad superior a los 60 años, con antecedentes de problemas gastrointestinales, o cuando se están administrando simultáneamente corticoides (Lanas y Sopena, 2009).

Otros EI importantes están relacionados con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, derivados de la hipertensión arterial que inducen los AINEs. Varios estudios muestran que el uso de inhibidores de la COX-2, y en menor medida de AINEs tradicionales, aumentan considerablemente el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, infarto cerebral y trombosis (Kearney *et al*, 2006)

Dado que la PGI<sub>2</sub> sintetizada por la COX-2 participa en la regulación de la presión arterial, la inhibición de esta incrementa la presión arterial. Además, como ya hemos comentado, al reducir la formación de PGI<sub>2</sub> se evita la producción de tromboxanos (TXA<sub>2</sub>) y por tanto aumenta el riesgo de trombosis. Los AINEs, pueden inducir reacciones alérgicas (hipersensibilidad), y pseudoalérgicas que se manifiestan por rinitis, urticaria, asma, edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión y shock. Este tipo de reacciones pueden ocurrir hasta en el 25% de pacientes con asma, pólipos nasales o urticaria crónica (Munir *et al*, 2007).

En cuanto a la clasificación de estos fármacos, los primeros AINEs conocidos (llamados AINEs tradicionales) inhibían ambas isoformas de la COX, por lo que también se denominan no selectivos (p.ej., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, entre otros). A principios de los años 90 se desarrollaron los AINEs selectivos de la COX-2 o coxibs, que inhiben preferentemente la COX-2. Estos fármacos, poseen los mismos efectos beneficiosos que los AINEs no selectivos, pero carecen de efectos indeseados sobre el tracto gastrointestinal (Harirforoosh *et al*, 2013).

El grupo de los salicilatos comparten como núcleo fundamental el ácido salicílico. A este grupo pertenecen el ácido acetil salicílico (AAS) más conocido como aspirina, el acetilsalicilato de lisina, y derivados del ácido salicílico como diflunisal, fosfosal y salsalato. El AAS se considera como el prototipo de los AINEs. Se atribuye al propio Hipócrates el uso de la corteza del sauce para aliviar la fiebre y el dolor, pero no fue hasta el siglo XIX cuando se pudo sintetizar y comercializar el ácido acetil salicílico. Inhibe irreversiblemente ambas COX. Se absorbe bien a nivel gástrico y duodenal, aunque debido a su elevada toxicidad, su uso terapéutico está limitado en la actualidad (Feria, 2008).

Los derivados del ácido propiónico tienen estructuras químicas relativamente diferentes, sin embargo forman un grupo homogéneo en lo que respecta a sus características farmacológicas. Son inhibidores no selectivos de la COX, y entre los más utilizados encontramos ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y dexketoprofeno. Todos ellos se utilizan en el tratamiento del dolor agudo (incluyendo el dolor postoperatorio) y crónico (dolor musculoesquelético), aunque en el dolor crónico, presentan una elevada incidencia de efectos gastrointestinales y cardiovasculares como la hipertensión (Grosser *et al*, 2011).

El ibuprofeno se tolera mejor que la aspirina y la indometacina y ha sido utilizado en pacientes con una historia de intolerancia GI a otros AINEs. El ketoprofeno y su enantiómero activo S-(+) dexketoprofeno, son AINEs ampliamente utilizados en la práctica clínica. Puesto que existe una preparación que permite su administración endovenosa, el dexketoprofeno es ampliamente utilizado en el tratamiento del DAP (Barbanoj *et al*, 2001).

Los derivados del ácido acético comparten diversos núcleos cíclicos que contienen moléculas de ácido acético. Entre sus derivados destacan el ketorolaco y el diclofenaco. El ketorolaco, es un analgésico y antitérmico eficaz, aunque posee una actividad antiinflamatoria moderada. El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético y es un analgésico y antiinflamatorio potente que presenta una eficacia comparable a la de los derivados del ácido

propiónico. Muestra cierto grado de selectividad para la COX-2, y a dosis habituales interfiere menos con la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINEs (McNeely y Goa, 1999).

En este mismo grupo, pero con un uso menos extendido, encontramos los derivados del ácido indolacético, como la indometacina, el sulindaco y la tolmentina. Se utilizan preferentemente en el tratamiento del dolor de la osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y ataques de gota agudos. Por último, encontramos el etodolaco, derivado del ácido piranoindolacético, que actúa preferentemente inhibiendo la COX-2, por lo que tiene menor toxicidad gastrointestinal, no modifica de forma significativa la función renal y es bien tolerado por el paciente. Es un fármaco eficaz como analgésico y antirreumático (Grosser *et al*, 2011).

El grupo de los derivados del ácido enólico, también llamados oxicams, son inhibidores no selectivos de la COX. Poseen una semivida prolongada, por lo que pueden utilizarse en dosis diarias únicas. Cuando se utilizan en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide o la osteoartritis, su eficacia es similar a la aspirina, la indometacina o el naproxeno. Los más utilizados son piroxicam, meloxicam, tenoxicam y derivados (Peterson *et al*, 2010).

Otro grupo importante de AINEs son los inhibidores selectivos de la COX-2 que químicamente pertenecen a la familia diaril heterocíclico. Los más utilizados son: celecoxib, parecoxib y etoricoxib. Son especialmente útiles en pacientes con intolerancia a los AINEs convencionales puesto que carecen de efectos indeseados sobre el tracto gastrointestinal. También se ha postulado que pueden ser utilizados en pacientes que presentan reacciones adversas de tipo cutáneo (urticaria) o respiratorias (asma o rinitis) frente a los AINEs convencionales, que no se producen por mecanismos de hipersensibilidad y están relacionados con la inhibición de la COX-1 (Harirforoosh *et al*, 2013).

Otros grupos de AINEs menos utilizados incluyen las alcanonas, como la nabumetona. Es un profármaco, que inhibe preferentemente la COX-2. Su eficacia analgésica para el dolor postoperatorio es similar a la del diclofenaco o naproxeno y su efecto antitérmico es comparable al del AAS. Por último, los fenamatos, derivados del ácido N-fenilantranílico, incluyen el ácido mefenámico y ácido meclofenámico, entre otros. Los EI gastrointestinales son frecuentes y no presentan ventajas claras sobre los otros AINEs, por ello no han logrado una amplia aceptación clínica (Grosser *et al*, 2011).

### *Analgésicos-antitérmicos*

En este grupo se incluyen fármacos analgésicos y antitérmicos que carecen de efectos antiinflamatorios clínicamente relevantes. Son fármacos con origen y estructura química diversa siendo los más utilizados el paracetamol (o acetaminofén), el metamizol (o dipirona) y el nefopam. El paracetamol es un derivado de la fenacetina, que produce analgesia y un efecto antitérmico similar a la aspirina, pero carece de efectos antiinflamatorios. Tiene una acción analgésica central, aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso. Puesto que inhibe ligeramente la síntesis de PGs, se considera un inhibidor débil de las COX-1 y -2 y algunos autores han propuesto que podría actuar inhibiendo la COX-3 (Anderson, 2008).

Dado que no se ha podido identificar la COX-3 en humanos, esta hipótesis ha sido abandonada de momento. Se utiliza en el tratamiento del dolor leve-moderado y potencia el efecto de los AINES y los opioides, por lo que es uno de los principales componentes de la analgesia multimodal utilizada en el tratamiento del DAP. A diferencia de los AINEs, carece de efectos indeseados gastrointestinales, cardiovasculares y renales, y tampoco modifica la agregación plaquetaria. Sin embargo, su administración prolongada a dosis altas (>4-5 g/día) pueden inducir hepatotoxicidad y necrosis hepática (Grosser *et al*, 2011).

El metamizol (o dipirona) es un derivado de la pirazolona, con efecto analgésico, antitérmico, y espasmolítico. La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose un máximo a dosis de 2 g; a esta dosis consigue un efecto analgésico comparable a dosis bajas de opioides. No inhibe las COX, y se ha postulado que actúa disminuyendo la síntesis de PGs a nivel del SNC, inhibiendo la actividad de la enzima prostaglandina sintetasa. Posee acción relajante de la musculatura lisa, y resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado a fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos (Jasiecka *et al*, 2014).

Carece de efecto sobre la mucosa gástrica y la agregación plaquetaria, pero existe cierto riesgo de provocar agranulocitosis en determinadas poblaciones, por lo que desde la década de 1970 se ha prohibido su uso en más de 30 países. En nuestro país, la incidencia de agranulocitosis es aproximadamente de 1 caso entre un millón y no aumenta en pacientes que reciben metamizol. El metamizol se utiliza predominantemente como analgésico y en el tratamiento de la fiebre elevada que no responda a otros antitérmicos (Ibáñez *et al*, 2005).

El nefopam es un analgésico de acción central con un efecto analgésico similar al paracetamol; carece de actividad antiinflamatoria y antitérmica. Pertenece a la clase química de

las benzoxazocinas y no está estructuralmente relacionado con otros analgésicos conocidos. Su mecanismo de acción no está completamente establecido, aunque hay estudios experimentales que muestran que es capaz de inhibir la recaptación de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, dopamina) a nivel central y a la vez bloquear los canales de calcio voltaje-dependiente, de forma similar a los anticonvulsivantes (Evans *et al*, 2008).

Se utiliza como analgésico para aliviar el dolor de distinta etiología e intensidad (p.ej., dolor postoperatorio, traumático, dental, cólico renal o hepático). Debido a su posible acción dual, similar a los antidepresivos (inhibición de la recaptación de neurotransmisores) y a los anticonvulsivantes (inhibición de los canales de sodio y de calcio), se ha evaluado su efectividad para tratar el dolor neuropático, aunque los resultados no son concluyentes. No provoca alteraciones gastrointestinales ni cardiovasculares, pero puede inducir náuseas, sudoración fría, taquicardia y mareo (Richards *et al*, 2012).

### ***Adyuvantes y co-analgésicos***

Los fármacos adyuvantes o co-analgésicos tienen características heterogéneas en cuanto a su estructura química y actividad farmacológica. Cuando se administran junto a los analgésicos convencionales incrementan su efecto, aliviando en algunos casos el componente afectivo del dolor (ansiedad, depresión, etc.). Se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor crónico neuropático y mixto, aunque recientemente han demostrado ser útiles en la prevención del DAP (Vadivelu *et al*, 2010).

El término adyuvante se utiliza también para designar fármacos que se administran conjuntamente con los analgésicos para tratar o paliar los EI (p. ej., antieméticos, ansiolíticos). Entre los adyuvantes y co-analgésicos más utilizados encontramos: antagonistas del receptor-NMDA, anticonvulsivantes / antiepilépticos, antidepresivos, corticosteroides y agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos. La ketamina, pertenece al grupo químico de las arilciclohexilaminas y fue sintetizada por primera vez en 1962 como anestésico. Tal como hemos mencionados, es un antagonista no-competitivo de los receptores NMDA del glutamato, aunque recientemente se ha postulado que actúa como un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina en las vías descendentes antinociceptivas (Quibell *et al*, 2011).

Se puede utilizar como anestésico, sedante y analgésico, aunque debido a sus efectos psicomiméticos, en la actualidad se utiliza predominantemente como analgésico. A dosis bajas potencia el efecto de los opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio, disminuyendo los requerimientos de opioides y la incidencia de náuseas. Concretamente, se ha utilizado con éxito en el postoperatorio de las PTR, como parte de la analgesia multimodal. Presenta además un efecto antihiperalgésico y podría bloquear parcialmente la sensibilización central, por lo que se administra para prevenir el DCPQ aunque las dosis óptimas, la duración de administración y su eficacia, no han sido establecidas de forma definitiva (Chaparro *et al*, 2013).

En cuanto a sus EI, el riesgo de estados disociativos y reacciones psicomiméticas como alucinaciones, pesadillas, etc, se observan principalmente en los extremos de edad (niños, ancianos) y tiene una baja incidencia (2,9%), en particular cuando se utilizan dosis subanestésicas. Otros EI asociados con el uso de ketamina son hipertensión, mareos, confusión, arritmias cardíacas, náuseas y vómitos (Buvanendran y Kroin, 2007).

La gabapentina y la pregabalina (denominados gabapentinoides), son fármacos anticonvulsivantes / antiepilépticos utilizados como antihiperalgésicos en el tratamiento del dolor neuropático. Estos fármacos han resultado útiles en el tratamiento del DAP y la prevención del DCPQ. Su mecanismo de acción analgésica/antihiperalgésica no está completamente establecido, aunque se postula que inhiben los canales de calcio dependientes de voltaje neuronales, uniéndose a la subunidad  $\alpha 2\delta 1$ . La inhibición de las corrientes de calcio conlleva la reducción de la liberación de neurotransmisores excitadores y la atenuación de la excitabilidad postsináptica (Clarke *et al*, 2012)

Los efectos indeseados más frecuentes son somnolencia, temblor, ataxia, hipotensión, amnesia, náuseas, vómitos y edemas periféricos; pero en general, los EI son leves o moderados y van desapareciendo con el tiempo. Algunos estudios muestran que la administración preoperatoria de gabapentina no induce analgesia postoperatoria en las PTR, aunque la pregabalina disminuye el tiempo de rehabilitación de la articulación y la incidencia de DCPQ (Buvanendran *et al*, 2010).

Los antidepresivos son fármacos utilizados para tratar desordenes depresivos, y su utilidad en el tratamiento del dolor crónico está bien documentada. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la recaptación presináptica de serotonina y/o noradrenalina aumentando su

concentración en las sinapsis espinales. Existen varios tipos de antidepresivos según su mecanismo de acción (O'Donnell y Shelton, 2011).

Los primeros en desarrollarse fueron los inhibidores de la monoamina-oxidasa y los antidepresivos tricíclicos, que inhiben de manera no-selectiva la recaptación de NA, 5-HT y dopamina. Pueden también bloquear los canales de sodio y los canales de calcio voltaje-dependientes, que se sobre expresan en procesos que cursan con dolor crónico. Aunque son eficaces potenciando la analgesia, esta primera generación de antidepresivos muestra EI importantes e interacciones con alimentos y otros fármacos (Dick *et al*, 2007).

Los EI de los antidepresivos tricíclicos incluyen sequedad de boca, sudoración, mareos, hipotensión, fatiga, estreñimiento y problemas con la micción. A partir de la década de 1980 se desarrollaron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; p. ej., fluoxetina, citalopram), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y NA (IRSN; p. ej., duloxetina, venlafaxina) y más recientemente los inhibidores selectivos de la recaptación de NA (ISRN; p.ej., atomoxetina) (Sindrup *et al*, 2005).

Tal como se ha comentado anteriormente, la NA y la 5-HT son, junto con los POE, los principales moduladores inhibitorios endógenos de la nocicepción a nivel del SNC. Los inhibidores selectivos de la recaptación de NA y la 5-HT son mejor tolerados pero también pueden causar náuseas, vómitos, mareos, aumento de peso y dispepsia, entre otros. Los antidepresivos se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, también se ha investigado su eficacia en el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico. En una revisión reciente en pacientes con artritis reumatoide (una de las principales causas de cirugía de PTR) no se obtuvieron pruebas suficientes para apoyar la prescripción rutinaria de estos fármacos en esta patología (Richards *et al*, 2011).

La eficacia de estos fármacos en el tratamiento del dolor nociceptivo-inflamatorio crónico no ha sido establecida de forma definitiva. Los ansiolíticos se utilizan también como adyuvantes en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Las benzodiazepinas (p. ej., midazolam, diazepam, lorazepam, alprazolam) constituyen el principal grupo de ansiolíticos utilizados en terapéutica. Las benzodiazepinas actúan sobre el receptor GABAA en el SN y potencian el efecto inhibitorio del GABA; como consecuencia inducen ansiolisis, sedación, sueño y relajación muscular, entre otros efectos (Mihic y Harris, 2011).

Carecen de acción analgésica, pero debido a que disminuyen la ansiedad, mejoran el componente emocional del dolor agudo y crónico. En pacientes quirúrgicos, se utilizan de forma rutinaria en el periodo preoperatorio, ya que la ansiedad es un factor de riesgo confirmado para la aparición de DAP y DCPQ. La administración de benzodiazepinas puede provocar amnesia anterógrada y, en tratamientos crónicos, deterioro cognitivo (p. ej., efectos sobre la memoria, coordinación, aprendizaje, concentración) (Barker *et al*, 2004).

Pueden inducir dependencia física y síndrome de abstinencia tras su retirada. Debido a sus propiedades relajantes musculares, se utilizan en pacientes con dolor crónico, en los que por lo general mejora las contracturas musculares y la calidad de vida en general. En el tratamiento del DAP, no está demostrado que puedan disminuir la intensidad de dolor, aunque podrían disminuir los EI inducidos por del tratamiento analgésico (náuseas y vómitos) sin mejorar la intensidad del DAP (Mihic y Harris, 2011).

Por otra parte, una revisión (Huffman y Stern, 2003) entrada en pacientes con dolor torácico agudo (isquemia coronaria, dolor musculoesquelético, esofagitis, etc.) mostró que la administración de benzodiazepinas reducía la intensidad del dolor sin la aparición de EI importantes.

Los corticosteroides, glucocorticoides o corticoides son hormonas esteroideas con propiedades antiinflamatorias, que junto a sus análogos sintéticos se utilizan en el tratamiento del dolor con un componente inflamatorio. Fisiológicamente, estas hormonas participan en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, participando además en el mantenimiento de las funciones del sistema cardiovascular, inmune, endocrino, nervioso y de la musculatura esquelética (Schäcke *et al*, 2002).

El mecanismo general de acción se basa en la unión del glucocorticoide a un receptor específico citoplasmático, formando un complejo receptor-glucocorticoide. Este complejo es transportado al núcleo celular donde se une al DNA y participa en la regulación de ciertos genes. La regulación puede ser directa, inhibiendo genes proinflamatorios (p. ej., interleuquinas, citoquinas) o activando genes antiinflamatorios; ciertos factores de transcripción, como el NF- $\kappa$ B, regulan la expresión de estos genes.

La inhibición de la inflamación se produce a distintos niveles, principalmente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Además, los glucocorticoides inhiben la fosfolipasa A2 $\alpha$ , la COX-2, y la producción de sustancias vasoactivas y quimiotácticas que intervienen en la migración de leucocitos al foco inflamatorio e interfieren con la función de los fibroblastos y de las células endoteliales (Buvanendran y Kroin, 2007).

Como consecuencia de la disminución de la inflamación, se reduce la intensidad del dolor. Los corticosteroides se utilizan por distintas vías (p. ej., local, sistémica, epidural, infiltraciones) en el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y siendo los más utilizados los derivados sintéticos del cortisol (p. ej., prednisona, prednisolona, dexametasona) (Salerno y Hermann, 2006).

Los EI más frecuentes incluyen lesiones en la dermis e interferencia en la cicatrización de heridas, efectos neuropsiquiátricos (p.ej., psicosis, ansiedad o depresión), cardiovasculares (p.ej., hipertensión), inmunosupresión, endocrinos (p.ej., hiperglicemia, diabetes mellitus), osteoporosis y alteraciones gastrointestinales (p.ej., úlcera péptica), entre otros. El uso crónico de estos fármacos puede interferir con la producción endógena de corticoides y afectar a la respuesta inmune normal. Estos efectos adversos limitan el uso prolongado en el tratamiento del dolor crónico (Schäcke *et al*, 2002).

Los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos son también adyuvantes o co-analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor agudo y crónico. La clonidina y la dexmedetomidina son agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos que inducen anti nocicepción y sedación. La clonidina se ha empleado durante mucho tiempo como antihipertensivo, pero actualmente se utiliza sobre todo en el tratamiento de algunos tipos de dolor (nociceptivo, neuropático) y en procesos de detoxificación opioide, entre otros usos. Se ha demostrado especialmente útil como adyuvante analgésico/anestésico cuando se administra por vía epidural o intratecal (p.ej., clonidina/fentanilo o clonidina/bupivacaina) (Buvanendran y Kroin, 2007).

Su administración sistémica está limitada debido a la aparición de EI, sobre todo sedación, bradicardia e hipotensión. La dexmedetomidina se utiliza como analgésico-sedante en pacientes ingresados en la UCI. En cirugía de rodilla se ha utilizado clonidina intraarticular, sola o combinada con anestésicos locales, con resultados favorables sobre el DAP (Alagol *et al*, 2005).

### *Anestésicos locales*

Los anestésicos locales (AL) son fármacos que, aplicados en las inmediaciones de un tronco o fibra nerviosa, bloquean la transmisión de cualquier impulso, con lo que se consigue un bloqueo sensorial (analgesia), motor (parálisis) y vegetativo (generalmente vasodilatación). Inducen anestesia / analgesia de forma localizada y reversible. En su estructura química poseen un grupo hidrofílico (amina secundaria o terciaria) y un grupo lipofílico (anillo aromático) unidos por un enlace éster (p.ej., cocaína, benzocaína), o amida (p.ej., bupivacaina, levo bupivacaina, ropivacaína, lidocaína, prilocaína) (Catterall y Mackie, 2011).

Aplicados junto a los plexos y nervios periféricos, impiden la transmisión de señales, estabilizando la membrana neuronal y disminuyendo la velocidad de despolarización y repolarización de los nociceptores. Actúan en las sinapsis, soma, axón y dendritas, inhibiendo la entrada de Na<sup>+</sup> a nivel de los canales de sodio dependientes de voltaje. Cuando se interrumpe el flujo de Na<sup>+</sup>, no se inicia el potencial de acción, impidiendo de esta forma la conducción de señales. Los AL tienen una mayor afinidad por los canales de sodio activados, por lo que la aparición del bloqueo neuronal es más rápida en las neuronas que están transmitiendo señales (Scholz, 2002).

Por lo general, los AL bloquean primero las fibras C no-mielinizadas y las fibras pequeñas A $\delta$  mielinizadas, y a continuación las fibras más gruesas: A $\gamma$ , A $\beta$  y A $\alpha$ . Por tanto, los AL bloquean primero los estímulos dolorosos y después la información sobre posición, tacto y funciones motoras. Se administran por vía tópica (mediante aplicación/infiltración del tejido), local (inyección cerca de nervios y plexos nerviosos) o espinal (epidural o subaracnoidea) (Catterall y Mackie, 2011).

En el tratamiento del dolor crónico neuropático, los AL también se pueden utilizar por vía sistémica (por lo general endovenosa), o bien por vía endovenosa local en bloqueos de las extremidades (Bier block). Según la duración de acción, los AL pueden ser de acción corta (p. ej., procaína, 20-45 minutos), intermedia (p. ej., lidocaína, mepivacaína, 60-120 minutos), y prolongada (p. ej., bupivacaina, levo bupivacaina, ropivacaína, 400-450 minutos) (Catterall y Mackie, 2011).

La duración del efecto es proporcional al tiempo que el AL está en contacto con el nervio ya que las propiedades vasodilatadoras de los AL favorecen su reabsorción a la sangre; por ello es frecuente administrar el AL junto a un vasoconstrictor (adrenalina). En cuanto a los efectos

indeseados, los más frecuentes afectan al SNC (p.ej., mareos, disforia, temblor). También presentan EI cardiovasculares (p. ej., arritmias ventriculares, bradicardia) y sobre la musculatura lisa (incremento del tono muscular y convulsiones). Puesto que los EI son dosis-dependiente, se pueden prevenir utilizando las dosis correctas, administrándolos lentamente y evitando la inyección intravascular (Wolfe y Butterworth, 2011).

Los AL pueden inducir fenómenos de hipersensibilidad, que son más frecuentes con los AL tipo éster; por lo general, se manifiestan como dermatitis o ataques de asma. Cuando se utilizan durante la anestesia/analgesia regional, los AL se pueden administrar por vía espinal (epidural o subaracnoidea), aplicados directamente sobre los plexos (braquial) y nervios periféricos (p.ej., femoral, ciático), o bien mediante la infiltración de la herida quirúrgica (Catterall y Mackie, 2011).

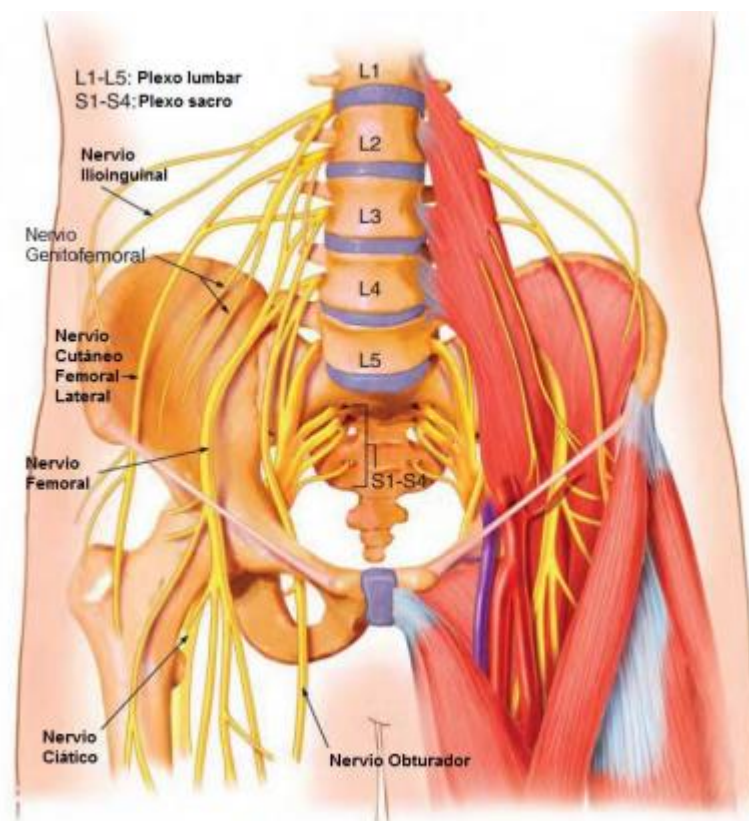
Sin embargo, mientras que la anestesia espinal y la de plexo proporcionan condiciones adecuadas para obtener anestesia quirúrgica, los bloqueos de los nervios periféricos y la infiltración, son en su mayor parte insuficientes para realizar la cirugía y se utilizan para incrementar la analgesia postoperatoria. Tanto la anestesia espinal como la de plexo, proporcionan analgesia postoperatoria durante varias horas, debido a la lenta eliminación de los anestésicos locales de su lugar de inyección (Macintyre *et al*, 2010)

En el presente trabajo, los AL han sido ampliamente utilizados en los pacientes intervenidos de PTR, bien como anestésicos (anestesia intratecal, IT) o como analgésicos durante la aplicación de bloqueos de nervios periféricos (BNP) y/o la infiltración de la herida quirúrgica. Los bloqueos de nervios periféricos (BNP) se utilizan en el periodo perioperatorio para obtener o potenciar la analgesia postoperatoria, ya que disminuyen la intensidad del dolor y los requerimientos de analgésicos. También podrían reducir la prevalencia del DCPQ, aunque se requieren más estudios para poder demostrarlo. Los más ampliamente utilizados en pacientes quirúrgicos son el bloqueo intercostal, el bloqueo femoral y el ciático (Macintyre *et al*, 2010).

Algunos autores utilizan de forma rutinaria la aplicación de BNP de la extremidad inferior (femoral, ciático), como parte del protocolo analgésico en las PTR y existen distintas modalidades para su aplicación. En el llamado “bloqueo 3 en 1” se bloquean el nervio femoral, el nervio femorocutáneo lateral y el nervio obturador. Mediante este bloqueo, se obtiene anestesia/analgesia de la piel y los músculos de la cara anterior del muslo, la articulación del fémur y la rodilla, y también de la piel en la cara medial de la pierna debajo de la articulación

de la rodilla. En ocasiones, este bloqueo se acompaña del bloqueo del nervio ciático, que inerva la parte posterior de la rodilla, aunque su eficacia no ha podido ser demostrada en la cirugía de PTR (Abdallah y Brull, 2011).

Figura 15. Nervios periféricos principales de la extremidad inferior



Nota: García 2005. p.53.

El BNP femoral se puede realizar por medio de una inyección única o como bloqueo continuo, mediante la colocación de un catéter y la perfusión continua del AL, que permite prolongar la duración del bloqueo. Se ha publicado que en las PTR, el bloqueo femoral continuo reduce la intensidad del DAP y la administración de opioides de rescate, en comparación a la administración de una inyección única (Soto Mesa *et al*, 2012).

Múltiples revisiones y metaanálisis (Chan *et al*, 2014; Barreveld *et al*, 2013; Paul *et al*, 2010; Hogan *et al*, 2009) así como diversas guías de tratamiento dolor (Macintyre *et al*, 2010; SFAR, 2009) recomiendan el uso del bloqueo femoral para el tratamiento del DAP tras las PTR. Los bloqueos nerviosos periféricos no están exentos de complicaciones (Sharma *et al*, 2010; Feibel *et al*, 2009): pueden inducir toxicidad relacionada con los AL, provocar lesiones

nerviosas debido a una aplicación incorrecta, y existe la posibilidad de infección (más habitual cuando se utilizan catéteres).

Debido a la parálisis motora que inducen pueden provocar caídas durante las primeras 48 horas del postoperatorio, causadas por la debilidad del cuádriceps. Algunos autores sugieren que el gasto que incurren los BNP se podría compensar por la posible disminución de la estancia hospitalaria. Otra técnica de analgesia regional utilizada para mejorar la analgesia postoperatoria es la infiltración de la herida quirúrgica. Consiste en inyectar un AL en los bordes de la herida bien antes o después de la cirugía. La infiltración puede ser por inyección única, o bien dejando un catéter al finalizar la cirugía, que permite una perfusión continua del AL. En ambos casos el objetivo es proporcionar o incrementar la analgesia postoperatoria como parte de la analgesia multimodal (Whiteman *et al*, 2011).

La aplicación directa de AL en heridas puede proporcionar analgesia a través de dos mecanismos diferentes. En primer lugar, por la acción directa del anestésico sobre las terminaciones nerviosas periféricas, impidiendo la transmisión del impulso nociceptivo inducido por la lesión tisular. Por otra parte, los AL podrían inhibir la respuesta inflamatoria local, disminuyendo la liberación de mediadores inflamatorios, la adhesión de los neutrófilos al endotelio, la formación de radicales libres y la formación de edema (Cassuto *et al*, 2006).

Diversos estudios muestran que la infiltración de la herida es una buena técnica para tratar el DAP, ya que reduce el consumo de opioides y los EI asociados (Andersen y Kehlet, 2014; White, 2005). Existe cierta controversia respecto al momento de realizar la infiltración (pre- o postoperatoria), las dosis necesarias, la ubicación óptima del catéter, y en especial, los posibles efectos tóxicos locales retrasando la cicatrización de la herida quirúrgica (Whiteman *et al*, 2011).

## **Evaluación del dolor**

El dolor es una experiencia compleja y multidimensional, lo que dificulta su evaluación o medición precisa. A finales de los años 60 se describieron los tres componentes o dimensiones del dolor: el sensorial-discriminativo, el afectivo emocional y el cognitivo-evaluador. El componente sensorial-discriminativo implica la nocicepción y está relacionado con la

transmisión de información temporal y espacial de un estímulo nocivo; informa sobre la intensidad, localización, duración y naturaleza del dolor (Melzack y Casey, 1968).

El componente afectivo-emocional identifica el dolor como una sensación desagradable y molesta, que induce respuestas emocionales como miedo, ansiedad, etc., motivando las conductas de escape o huida. Por lo general, el dolor agudo genera ansiedad, mientras que el dolor crónico se asocia más frecuentemente a depresión. Por último, el componente cognitivo-evaluador establece que además del estímulo nociceptivo, existen otros factores que intervienen en la forma en que se experimenta el dolor: la experiencia previa del paciente con el dolor, el marco en el que se produce el mismo, el significado que se le atribuye, los valores culturales y religiosos, entre otros (Melzack y Casey, 1968).

Para obtener una evaluación precisa del dolor es necesario conocer y medir específicamente cada uno de sus componentes o dimensiones (Epker, 2013). Los componentes del dolor propuestos por Melzack y Casey (1968) se pueden medir mediante escalas y cuestionarios, ya sea el componente sensorial-discriminativo (“indique la intensidad de su dolor del 0-10”), el tipo de dolor (“¿Cómo calificaría su dolor?” “punzante”, “quemante”, etc.), o cómo afecta a las actividades de la vida diaria y al estado de ánimo (componente afectivo-emocional).

Debido a la limitada duración del dolor agudo y a la relativa similitud de su origen (la cirugía), sólo se evalúa su intensidad (componente sensorial-discriminativo), por ser una de sus dimensiones más significativas, sin considerar otras características de tipo sensorial (quemante, penetrante, punzante) o afectivo (agotador, atemorizante). La intensidad del dolor es una de las principales características que se utilizan en la clínica para establecer el tipo de tratamiento y las dosis de analgésicos que requiere el paciente para aliviar el dolor (Frampton y Hughes-Webb, 2011).

La intensidad es una cualidad subjetiva, basada en experiencias individuales y por tanto, con una gran variabilidad interindividual, ya que únicamente el propio paciente puede estimar la intensidad de su dolor a lo largo del tiempo. Se han utilizado diversos métodos para medir y cuantificar la intensidad del dolor basados en respuestas fisiológicas inducidas por el dolor. Estas medidas incluyen el registro de la transmisión eléctrica de nervios periféricos, la electromiografía, la electroencefalografía, distintos índices que miden la actividad del sistema nervioso autónomo (frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura corporal, conductancia

de la piel), y potenciales evocados somatosensoriales, entre otros (Frampton y Hughes-Webb, 2011).

También la exploración sensorial cuantitativa computarizada (QST, quantitative sensory testing) mide los umbrales sensoriales del paciente frente a distintas modalidades de estímulos y ha sido utilizada para evaluar la intensidad del dolor. Sin embargo, los resultados de estas técnicas complejas no son totalmente satisfactorios, y en la actualidad su uso está restringido a la investigación o a pacientes con incapacidad de expresarse, como niños y pacientes con alteraciones cognitivas (Di Stefano *et al*, 2012).

La medición del dolor en la clínica presenta mayores dificultades que su evaluación en sujetos sanos, debido a que en los pacientes es imposible cuantificar y controlar el tipo (calidad) y la magnitud del estímulo. Al ser el dolor una experiencia emocional e interna, el individuo se basa en el lenguaje para expresarlo, es decir que no existe instrumental médico para medir directamente el dolor. La valoración del dolor que hace el paciente está influida por la dimensión psicosocial, que depende del nivel social del sujeto (cultura y valores culturales, valores ético/religiosos, contexto social, etc.) así como de ciertas características individuales (personalidad, tolerancia, aceptación, estado de ánimo, nivel de inquietud, resignación, etc.) (Di Stefano *et al*, 2012).

Si el paciente no comunica debidamente su dolor, se puede administrar un tratamiento inadecuado lo que puede provocar la aparición de más dolor y dificultar la recuperación. Por ello se han introducido múltiples escalas para la medición del dolor con el fin de disponer de herramientas estándar que puedan ser utilizadas en la mayoría de pacientes.

### ***Escalas de Medición de la Intensidad del Dolor***

La psicometría es el área de conocimiento que se ocupa de la teoría y la técnica de medición psicológica (Epker, 2013). Consiste en asignar un valor numérico a características psicológicas de las personas. Los primeros trabajos de psicometría se desarrollaron para medir la inteligencia, aunque posteriormente, se ha aplicado a la medida de los rasgos de personalidad, actitudes y creencias, rendimiento académico, y en campos relacionados con la salud y la calidad de vida.

Esta disciplina está centrada en el diseño y validación de instrumentos de medida, ya sea en forma de escalas, cuestionarios, pruebas (test) o estudios de personalidad. Dado que la mayoría de características que se quieren medir no son observables directamente (p. ej. la inteligencia) se han adoptado sistemas de escalada. Estos sistemas se basan en que los objetos psicológicos (estímulos, sujetos o respuestas) pueden situarse de forma ordenada a lo largo de un continuo, o dicho de otra manera pueden medirse sobre una escala (Epker, 2013).

Existen dos categorías principales de escalas las cualitativas y las cuantitativas. Las escalas cualitativas identifican aquellas observaciones que no se pueden medir con un resultado numérico, se dividen en escalas nominales y ordinales. Las primeras diferencian los ítems o sujetos por su denominación o característica, pero sin ningún orden (p.ej. nacionalidad, idioma, profesión). Cuando existen dos categorías se denominan dicotómicas (p. ej.: género, “verdadero o falso”, “sano o enfermo”) (Epker, 2013).

Las escalas cualitativas en las que se clasifican las observaciones por categorías y por un criterio de orden reciben el nombre de escalas ordinales. Son por ejemplo las encuestas de opinión (p. ej.: “en desacuerdo”, “poco de acuerdo”, “de acuerdo”, “muy de acuerdo”), nivel de estudios, jerarquía militar, entre otros. Las escalas cuantitativas miden de manera numérica y cuantificable el conjunto de observaciones. Pueden ser escalas cuantitativas de intervalo si miden valores discretos (p. ej.: número de hijos, número de visitas) o continuos (p. ej.: estatura en centímetros, tiempo en horas) (Epker, 2013).

Se caracterizan porque presentan un cero arbitrario, es decir, el valor cero no indica ausencia de la característica (p. ej.: grados Celsius, altura sobre el nivel del mar). También existen las escalas cuantitativas de razón, que además de los atributos de las escalas de intervalo tienen el origen en un cero absoluto, que significa la ausencia total del rasgo o fenómeno. La escala de razón comienza desde el cero y los intervalos aumentan en números sucesivos iguales a las cantidades del atributo que se está midiendo. La mayoría de las cantidades físicas, tales como la masa, longitud, energía, se miden en una escala de razón. Una de las aplicaciones de la psicometría es documentar la utilidad clínica de las escalas, demostrando su validez y fiabilidad (Epker, 2013).

La validez hace referencia a la capacidad de un instrumento de medición para cuantificar de forma significativa y adecuada el rasgo para cuya medición ha sido diseñado; es decir, una

prueba, escala o cuestionario es válido si mide realmente el atributo que pretende (Kendell y Jablensky, 2003).

Por otro lado, la fiabilidad (o confiabilidad) hace referencia a la precisión del instrumento de medida, o lo que es lo mismo, la ausencia de errores de medida. Una prueba es fiable cuando existe un alto grado de consistencia y estabilidad en las puntuaciones obtenidas a lo largo de mediciones sucesivas (Eisinga *et al*, 2013).

Una prueba clásica para evaluar la fiabilidad es el test-retest que consiste en pasar el mismo test dos veces a los mismos sujetos, comparando los resultados mediante la correlación de Pearson. Esta prueba proporciona un coeficiente de fiabilidad entre los resultados del primer test y del segundo. Otro factor ligado a la fiabilidad es la consistencia interna, que evalúa la cohesión entre los resultados de los diversos elementos de un cuestionario, es decir, determina si varios elementos del test que miden el mismo concepto producen puntuaciones similares. La consistencia interna se puede calcular utilizando el coeficiente alfa de Cronbach (Eisinga *et al*, 2013).

Existen diversas herramientas validadas para la medición del dolor, utilizadas tanto en la investigación como en la práctica clínica habitual. El tipo de herramienta utilizada depende de qué componente del dolor se quiera evaluar: la intensidad del dolor, el alivio, la interferencia del dolor con las actividades diarias, la calidad del dolor, la localización, el sufrimiento/inquietud o los aspectos temporales de dolor. Tal como se ha mencionado, la intensidad del dolor es reconocida como una de las dimensiones clínicas más relevantes de la experiencia del dolor (Frampton y Hughes-Webb, 2011).

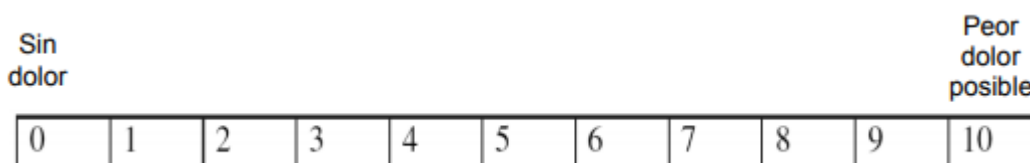
La importancia de la evaluación de la intensidad del dolor en los hospitales de EE.UU fue reconocida en 1999 por la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), al establecer que la valoración del dolor fuera considerada la quinta constante vital, que debe quedar registrada periódicamente en la historia clínica del paciente durante todo el ingreso hospitalario (Lanser y Gesell, 2001).

Para medir la intensidad del dolor de una forma fiable y válida, se utilizan escalas unidimensionales donde los pacientes pueden calificar y registrar su dolor. Estas escalas reflejan una única característica del dolor, ya sea intensidad, localización, tipo, duración, frecuencia, irradiación, etc. Las más utilizadas son: la escala de medición numérica (NRS o

Numerical Rating Scale), la escala visual analógica (EVA, o en inglés Visual Analogue Scale) y la escala de medición verbal (VRS, del inglés Verbal Rating Scale). La intensidad se registra en forma de graduación, es decir, en un extremo de la escala se sitúa la ausencia total de dolor y a medida que nos desplazamos por la escala la intensidad del dolor aumenta gradualmente hasta llegar al extremo opuesto, donde el dolor sería el máximo posible. Las escalas numéricas (NRS) se representan en una línea dividida con marcadores numéricos (Downie *et al*, 1978).

La más habitual es la NRS-11, que está dividida en 11 segmentos, desde el 0 identificado como “Sin dolor” hasta el 10 que significa “Peor dolor posible”. Existen variaciones de la NRS (NRS-6, -7, -20, -21, -101) según el número divisiones en la línea que puede seleccionar el paciente. No hay evidencia definitiva sobre si un mayor número de divisiones refleja una medida más precisa (Jensen *et al*, 1994); sin embargo escalas con dos, tres o cuatro categorías parece que proporcionan peores resultados (Preston y Colman, 2000).

Figura 16. Escala numérica



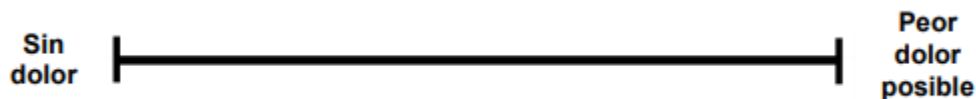
Nota: García 2005. p.56.

Las NRS son fáciles de utilizar por los pacientes, con una tasa de fallo de tan solo del 2%, y fáciles de evaluar (Kremer *et al*, 1981). Según la clasificación comentada anteriormente la NRS es una escala cuantitativa de intervalo con valores discretos.

La EVA consiste en una línea continua de 10 cm (EVA-10 o EVA100 si se expresa en mm) y a diferencia de la NRS no presenta delimitaciones numéricas. Generalmente está enmarcada entre los descriptores verbales “Sin dolor” y “Peor dolor posible”. El paciente debe marcar sobre la línea el punto que mejor describa la intensidad de su dolor. Para puntuar la intensidad, es decir, darle un valor numérico, el investigador o personal sanitario mide la distancia desde el extremo “Sin dolor” hasta la marca que ha introducido el paciente. Esta distancia (en mm o cm) proporciona el resultado numérico de la EVA. La EVA se representa

sobre papel, aunque a menudo se encuentra en forma de regla de plástico o metal. La EVA se considera una escala cuantitativa de intervalo con valores continuos (Scott y Huskisson, 1976).

Figura 17. Escala Visual Analógica (EVA).



Nota: Williamson y Hoggart 2015. p.56.

Las EVA son fáciles de utilizar y valorar, son independientes del idioma (se adaptan a cualquier idioma con una traducción mínima) y proporcionan muchos valores o puntos dónde marcar la respuesta. Son más precisas que las escalas cualitativas y más sensibles a los cambios. Las EVA pueden ser difíciles de utilizar en algunos pacientes como niños, ancianos, pacientes muy enfermos o discapacitados ya que se necesita una cierta concentración y coordinación para responderlas. Por tanto, la diferencia principal entre los resultados que podemos obtener mediante estas dos escalas, es que con la NRS los pacientes responden con valores (números) discretos (0, 1, 2, etc.), mientras que con una EVA podemos obtener valores continuos (con decimales: 1,5, 1,6, etc.) dependiendo de la precisión con la que midamos la marca de los pacientes sobre la escala.

En las escalas verbales (VRS), el paciente indica la descripción que mejor define la intensidad de su dolor a partir de unos adjetivos anotados en la escala. Son por tanto escalas cualitativas ordinales. Hay variaciones según el número (normalmente entre cuatro y siete) y el significado de los indicadores, sin que exista por ahora un estándar establecido. Estas escalas son útiles en la práctica clínica por su facilidad de uso pero ofrecen unas posibilidades de análisis estadístico más limitadas comparadas con la EVA y la NRS, ya que al ser una escala categórica no aporta resultados numéricos.



(FerreiraValente *et al*, 2011; Williamson y Hoggart, 2005; Svensson, 2000). Existe además una excelente correlación ( $r = 0,94$ ) entre los resultados obtenidos mediante una NRS y la EVA (Bijur *et al*, 2003), sugiriendo que ambas son apropiadas para la medición de la intensidad del dolor.

Sin embargo, la EVA presenta una mayor tasa de fracasos, ya que entre un 7-11% de pacientes son incapaces de utilizar la EVA o la encuentran confusa (Bijur *et al*, 2003).

Aunque muchos pacientes prefieren la escala verbal (VRS) por su simplicidad, ésta presenta menos sensibilidad, es decir, que un pequeño cambio en la intensidad del dolor observado mediante una EVA o NRS, puede no reflejarse en una VRS. Esta falta de sensibilidad puede conducir a la infravaloración de cambios en la intensidad del dolor (Jensen *et al*, 1994).

Las mismas escalas (EVA, NRS, VRS) se pueden utilizar para medir otras dimensiones del dolor (aparte de la intensidad), como puede ser el alivio, la frecuencia de aparición, la eficacia del tratamiento, la ansiedad, la respuesta afectiva y además para medir otros efectos indeseados que afecte el bienestar o calidad de vida del paciente. Todo esto se puede conseguir fácilmente adaptando el texto o pregunta que acompaña la escala y los marcadores verbales que la rodean. Por otra parte, cuando una NRS no es suficiente para responder la pregunta, se recurre a escalas categóricas (p. ej. para definir el tipo dolor) o incluso representaciones del cuerpo humano si nos interesa ver la localización del dolor (Bijur *et al*, 2003).

## **Técnicas de abordaje analgésica en cirugía ortopédica.**

### ***Analgesia Multimodal.***

La analgesia multimodal se basa en la combinación de analgésicos, que tienen distintas vías y/o receptores de actuación, para los que se ha demostrado un efecto sinérgico que con las mismas o incluso con dosis menores se aumenta el efecto analgésico y disminuye los efectos secundarios. Diaz (2015)

La combinación de paracetamol y un AINE como dexketoprofeno, reduce entre un 30% y un 50% el consumo de cloruro mórfico intravenoso. Esta combinación es también efectiva con tramadol y oxicodona oral. El enfoque multimodal de la analgesia postoperatoria en la ATR comprende también la asociación de técnicas analgésicas, principalmente, la analgesia

intravenosa y técnicas locorreregionales como analgesia epidural y bloqueos nerviosos periféricos. Diaz (2015)

### ***Analgesia Epidural***

La analgesia epidural ha sido una de las técnicas más utilizadas en las últimas décadas para el control del dolor agudo postoperatorio tras ATR. La perfusión continua de anestésico local en el espacio epidural las primeras 24 – 48 horas tras la intervención ha demostrado proporcionar un nivel de analgesia superior a la administración sistémica de opiáceos, sobre todo en las primeras horas, pero sin disminuir los efectos secundarios (hipotensión arterial, prurito o retención urinaria). Diaz (2015)

Esta técnica da lugar en mayor o menor medida a un bloqueo motor, que será bilateral y retrasará el inicio de la deambulaci3n.

Los pacientes operados de una ATR podrían tener un riesgo mayor de presentar complicaciones neurológicas asociadas al bloqueo epidural ante la presencia de uso concomitante de fármacos anticoagulantes o procesos degenerativos espinales. Diaz (2015)

### ***Bloqueos Nerviosos Periféricos***

La inervaci3n de la rodilla depende de los siguientes nervios periféricos: nervio femoral, nervio ciático y, de forma variable, nervio obturador. No siempre es necesario el bloqueo de todos ellos y debe combinarse con la administraci3n de analgesia intravenosa con AINEs, lo que permite disminuir la dosis total de fármacos administrados. Diaz (2015)

La realizaci3n de los bloqueos analgésicos previa a la técnica anestésica elegida tiene una serie de ventajas teóricas, como la identificaci3n precoz de una complicaci3n (inyecci3n intraneural o intravascular accidental) y asegurar el inicio del efecto analgésico antes del final de la cirugía, aunque también pueden ser efectuados en el postoperatorio inmediato. Diaz (2015)

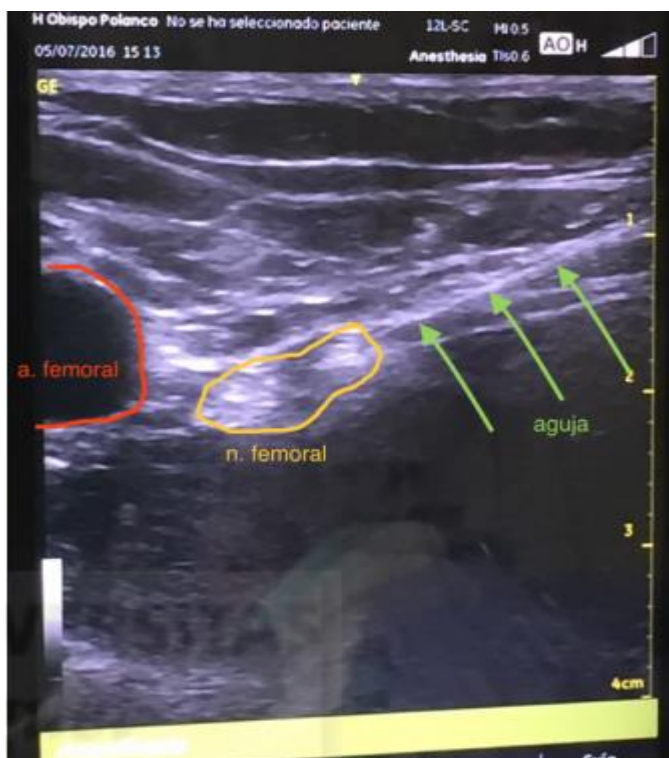
### *Bloqueo Nervioso Femoral*

El nervio femoral es la mayor de las ramas del plexo lumbar. Inerva los músculos de la cara anterior del muslo y la piel de la cara antero interna de la extremidad inferior. Nace de las raíces lumbares segunda, tercera y cuarta. Sus tres aportaciones convergen entre sí y se reúnen en el vientre del musculo psoas para formar el nervio femoral, que posteriormente recorre el canal entre el psoas e iliaco en toda su extensión. Al llegar a la altura del ligamento inguinal, el nervio femoral se coloca lateral a la arteria femoral común. Díaz (2015)

La asistencia ecográfica en la realización del bloqueo femoral facilita la localización del nervio, ayuda a identificar sus estructuras vecinas (especialmente arteria femoral) y permite confirmar la correcta difusión del anestésico local. La incorporación del ecógrafo aumenta la proporción de bloqueos exitosos y podría ayudar a disminuir sus complicaciones. Díaz (2015)

Existe evidencia de que la técnica analgésica utilizada para la ATR debe incluir siempre un bloqueo femoral, suelen utilizarse anestésicos locales de duración prolongada y que produzcan menor bloqueo motor. Díaz (2015)

Figura 19. Bloqueo Femoral



Nota: Díaz 2015. p.13.

### *Bloqueo IPACK o SPANK*

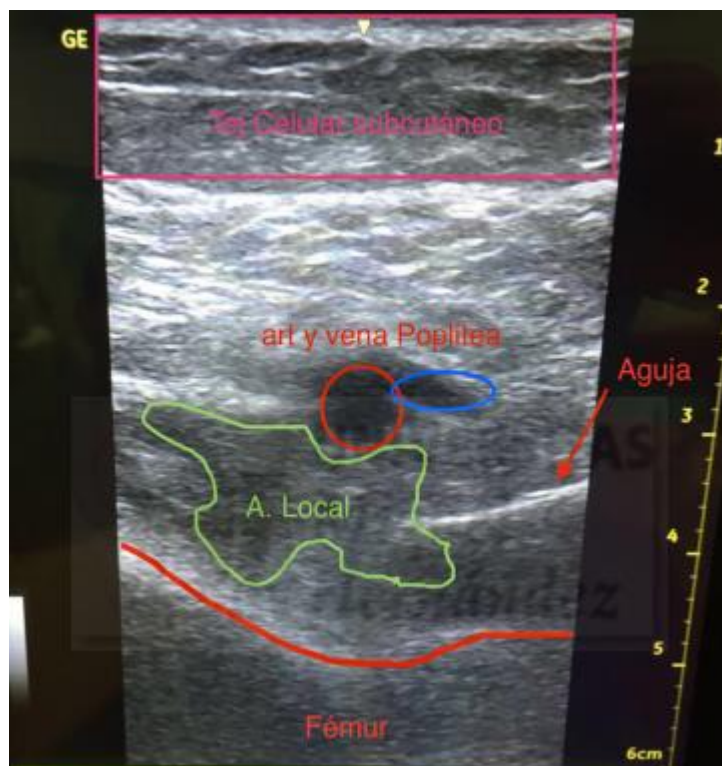
Se ha postulado en el año 2015 con escasas referencias bibliográficas, también es conocido con el acrónimo SPANK. Se trata de un BNP guiado por ecografía de la región anatómica por donde transcurre parte de la inervación del compartimento posterior de la rodilla dependiente del territorio ciático (nervios geniculados). Diaz (2015)

Los nervios geniculados de la rodilla derivan en la mayoría de los casos de los nervios tibial y peroneo (división a nivel del hueco poplíteo del nervio ciático). El nervio tibial proyecta ramas articulares a nivel de la fosa poplíteica. Estas ramas articulares son la SM, medio e IM nervios geniculares.

El nervio peroneo común también provee de ramas articulares, especialmente las SL, IL y recurrente del nervio tibial genicular. Las SL, SM e IM nervios que acompañan a los vasos geniculados pasan cerca del epicóndilo del fémur y la tibia, a excepción del nervio genicular e IL, que se extiende lateralmente por encima de la cabeza del peroné, y no pasa cerca del epicóndilo lateral de la tibia. Diaz (2015)

Se trata de una alternativa a la analgesia postoperatoria del compartimiento posterior de la rodilla tras ATR. Se considera que consigue una óptima analgesia con la infiltración del anestésico local sin bloqueo motor del territorio correspondiente al nervio ciático, aunque podría provocar la caída del pie enmascarando una posible iatrogenia derivada de la cirugía. Se postula que el bloqueo analgésico implica fundamentalmente a ramas geniculares, articulares posteriores de la rodilla. Diaz (2015)

Figura 20. Bloqueo IPACK



Nota: Díaz 2015. p.15.

### *Bloqueo del canal de Hunter o de los Aductores*

También llamado bloqueo del nervio Safeno a nivel medio femoral, por debajo del musculo Sartorio. El nervio Safeno es un nervio sensorial que inerva la cara medial de la pierna y el pie aunque existe gran variabilidad entre pacientes. El bloqueo del canal de los aductores requiere la inyección de un anestésico local en el canal de los aductores por debajo del Sartorio. La inyección de grandes volúmenes de anestésico local hará, por la anatomía de dicho canal, que se extienda tanto hacia caudal como hacia craneal, lo que conseguirá un óptimo bloqueo sensitivo comparable al bloqueo femoral, pero sin bloquea ramas motoras de la musculatura cuadricepsital, con la ventaja que eso conlleva en vista de la rehabilitación precoz de estos pacientes. Díaz (2015)

Figura 21. Bloqueo canal de Hunter



Nota: Díaz 2015. p.17.

### *Bloqueo del Nervio Ciático*

El bloqueo del nervio ciático es una técnica regional que proporciona anestesia y/o analgesia de la extremidad inferior especialmente en cirugías bajo la rodilla, y cuando se combina con el bloqueo del plexo lumbar (o femoral) logran anestesia de prácticamente toda la extremidad inferior. Desde finales de los años 90, debido a progresos técnicos y en descripciones anatómicas, el bloqueo del nervio ciático se ha generalizado entre los anestesiólogos. Además, los bloqueos periféricos permiten optimizar el manejo del dolor postoperatorio con menor incidencia de efectos adversos, permitir la anticoagulación precoz, y la realización de procedimientos más complejos en un contexto ambulatorio. Díaz (2015)

El bloqueo del nervio ciático ha sido clásicamente considerado desde el punto de vista técnico como difícil o demandante, molesto o doloroso para los pacientes, y poco consistente en sus resultados debido principalmente a: 1) Profundidad del nervio, especialmente en la

región glútea donde la aguja debe atravesar una capa de tejido adiposo y muscular considerable con las molestias asociadas, 2) Dificultad en identificar las referencias anatómicas (óseas), por ejemplo, en pacientes obesos, 3) Necesidad de identificar tanto el componente tibial como el peroneo común para obtener anestesia quirúrgica (técnica de doble inyección). Por lo mismo, el bloqueo del nervio ciático es sub utilizado a pesar de ser el nervio más largo y más ancho del cuerpo y, para muchos anestesistas, el más fácil de realizar. Diaz (2015)

Existen diferentes abordajes para bloquear el nervio ciático: Vía anterior, en la cual nos centraremos, Vía lateral, Vía Para sacra, Vía glútea, Vía subglútea, Vía hueco poplíteo (Bloqueo Poplíteo).

Vía anterior: el fundamento de bloquear el nervio ciático por vía anterior es evitar el cambio de posición desde el decúbito supino en pacientes en quienes esta maniobra está contraindicada (ejemplo lesiones de columna), produce intenso dolor (ejemplo fractura de pelvis o fémur) o en presencia de movilidad disminuida (ejemplo embarazo, obesidad). Diaz (2015)

Además, es una opción cuando se desea asociar un bloqueo ciático a uno femoral en la misma posición, con ahorro significativo de tiempo. El nervio Ciático se expone para ser abordado por vía anterior a nivel del trocánter anterior debido a su ubicación postero medial en relación al fémur y que en proyección superficial corresponde a la cara antero medial del muslo bajo el ligamento inguinal. Diaz (2015)

En resumen, estamos avanzando hacia un bloqueo por vía anterior realizado más distal y más medial en el muslo con el objeto de evitar el trocánter menor, como así mismo el paquete vasculonervioso femoral. Destaca la utilidad de la ecografía en un bloqueo considerado tradicionalmente profundo. Diaz (2015)

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **Enfoque de la Investigación**

La presente investigación posee un tipo de enfoque de carácter cualitativo de tipo revisión bibliográfica, ya que según Hernández, Fernández y Baptista (2014):

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio” (p.7).

Debido a lo explicado anteriormente es que este estudio se clasifica de tipo revisión bibliográfica. Se tomará como referencia aquellos artículos e investigaciones, que fueron realizadas por distintos autores a nivel internacional con el objetivo de interpretar los datos y determinar aquellos resultados que describan si la analgesia multimodal con sus distintos enfoques de bloqueos y técnicas analgésicas son la mejor indicación para el tratamiento del dolor postoperatorio ortopédico.

### **Diseño metodológico**

La presente investigación abarca dos tipos de diseños, correlacional y descriptivo. En el caso de los planteamientos investigativos descriptivos estos se basan en la captación del significado de un fenómeno o situación el cual se describe e interpreta de manera amplia. (Ruiz, 2013).

Ahora bien, según Hernández, Fernández y Baptista (2014). “Los diseños transeccionales correlacionales-causales. Describen relaciones entre dos o más categorías, conceptos o variables en un momento determinado, ya sea en términos correlacionales, o en función de la relación causa-efecto”.

Por lo tanto, esta investigación posee un diseño primeramente descriptivo ya que se pretende detallar e investigar sobre la eficacia de las técnicas analgésicas postoperatorias disponibles en ortopedia. Así mismo, se sigue un diseño correlacional debido a que se

relacionan variables que ayudarán a determinar la eficacia y la seguridad de las técnicas analgésicas en estudio.

### **Criterios de inclusión**

En la elaboración de esta investigación se tomaron en cuenta artículos, revistas, estudios, publicaciones de ensayos clínicos entre otros, con un rango de años de publicación de no más de 5 años de antigüedad, comprendiendo el periodo de 2015 a 2020. El idioma utilizado para la búsqueda de esta revisión será únicamente en inglés y español. Donde se abordarán los temas relacionados a la analgesia en pacientes post operados en ortopedia a nivel internacional tomando en cuenta las técnicas de analgesia multimodal y bloqueo nervioso periférico, así como ambos sexos y rango de edad pediátrica hasta adulto mayor. Además, se contemplan procedimientos quirúrgicos ortopédicos realizados en miembros inferiores, miembros superiores y columna espinal.

### **Criterios de exclusión**

No se tomaron en cuenta para esta investigación artículos que sobrepasen los 5 años de antigüedad desde su publicación, fuera del periodo del 2015 a 2020. Se excluyeron todas las publicaciones que estén en un idioma diferente al español o inglés, así como analgesia en otras especialidades que no fuera ortopedia y cuyos criterios de búsqueda no incluyan analgesia multimodal, dolor post operatorio ortopédico o bloqueo nervioso periférico.

### **Fuentes de Información**

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para realizar la revisión bibliográfica.

**Tabla 3. Notas de Información**

Artículo	Resúmen
<ul style="list-style-type: none"> <li>2015. Salamea, Analgesia trans y postoperatoria, bloqueo de nervios periféricos con neuro estimulador versus analgesia endovenosa convencional en cirugía traumatológica y ortopédica, Ecuador.</li> </ul>	<p>En este estudio se evaluaron pacientes intervenidos quirúrgicamente de patología ortopédica, sometidos a anestesia general versus pacientes sometidos a anestesia general más bloqueo nervioso periférico con neuro estimulador valorando su eficacia mediante la percepción del dolor medido con la escala visual del dolor revelando que los pacientes sometidos a bloqueo mejoraron en su totalidad el dolor postoperatorio, así como la necesidad de analgesia de rescate y una recuperación más pronta.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2015. Salcedo, Ruchelli, Iglesias y Allende, Bloqueo Femoral vs Infiltración periarticular en reemplazo total de rodilla primario, Argentina.</li> </ul>	<p>Este estudio consiste en analizar a pacientes ortopédicos postoperatorios bajo anestesia raquídea asociada a bloqueo del nervio femoral y a infiltración periarticular intraoperatoria, donde no se observó ventaja en relación a ambos grupos tanto en la recuperación de la función motora y en la aparición del dolor y percepción del mismo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2015. Sánchez, Analgesia postoperatoria con administración de Bupivacaina – Morfina espinal en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, México.</li> </ul>	<p>En este estudio se evaluó la analgesia postoperatoria con administración de bupivacaina-morfina espinal en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembro pélvico y cadera valorando efectos colaterales, cambios hemodinámicos y dolor mediante la escala visual analógica (EVA).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2016. Kundu, Mukherjee y Bhattacharya, A comparative study</li> </ul>	<p>Este estudio analiza y compara 2 técnicas de bloqueo como lo son la anestesia</p>

<p>of spinal bupivacaine and fentanyl versus combined lumbar plexus and sciatic nerve block in lower limb orthopedic procedures, India.</p>	<p>espinal versus el bloqueo del plexo lumbar y nervio ciático donde se destaca una efectiva analgesia unilateral por un periodo más prolongado utilizando BNP.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2016. López, Complicaciones neurológicas en bloqueo de nervios periféricos, México.</li> </ul>	<p>Este artículo destaca que las complicaciones neurológicas asociadas a la aplicación del BNP dependen de varios factores como el sitio anatómico siendo más frecuentes en miembro inferior que en miembro superior así como otros factores como ser operador dependiente y los costos que implica.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2016. Munteanu, Florescu, Anastase y Stoica, Is there any analgesic Benefit from preoperative vs postoperative administration of etoricoxib in total knee arthroplasty under spinal anesthesia?, Rumania.</li> </ul>	<p>En este artículo se cuestiona si la aplicación de etoricoxib tiene mayor beneficio antes o después del procedimiento quirúrgico y se demostró una reducción del 30% en la necesidad de morfina en las primeras 48 horas de los 2 grupos que utilizaron el fármaco versus el grupo placebo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017. Díaz, Evaluación de dos tipos de bloqueo nervioso periférico para la rehabilitación precoz tras artroplastia total de rodilla, España.</li> </ul>	<p>En este estudio se evalúa la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla mediante distintos tipos de bloqueo nervioso periférico, encontrándose en método Fast-Track como el más efectivo de los valorados en el estudio.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017. Gómez-Ríos, ¿Por qué utilizar los bloqueos nerviosos periféricos en cirugía ortopédica?, España.</li> </ul>	<p>Este estudio muestra los beneficios del BNP y recomienda la incorporación rutinaria de técnicas de analgesia regional periférica dentro de un protocolo de analgesia multimodal.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017. Heredia-Majul, Anestesia para cirugía ambulatoria ortopédica, México.</li> </ul>	<p>Este estudio compara en su investigación el BNP versus la analgesia intravenosa convencional donde muestra el uso de analgesia de rescate transoperatoria en solo 3% de los pacientes abordados con BNP contra un 28% de los pacientes sin bloqueo que la requirieron.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017. Hernández, Ramírez, Peña y Gordillo, Analgesia postoperatoria basada en protocolos, México.</li> </ul>	<p>En este artículo se habla de un modelo preventivo de analgesia con el objetivo de bloquear el centro de sensación del dolor antes que se produzca el estímulo doloroso inicial del procedimiento quirúrgico, administrándose 40 mg de Parecoxib 30 minutos antes de la cirugía.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017. O'Neal et al, Intravenous versus oral acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia following total knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind clinical trial, Estados Unidos.</li> </ul>	<p>En este estudio se confronta la capacidad analgésica en ortopedia del acetaminofén oral versus intravenoso aplicado a la analgesia multimodal, donde se puede apreciar que los resultados no mostraron diferencia alguna en cuanto a dolor y consumo de opioides.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017. Yang, Du y Su, Intravenous acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia after total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis, China.</li> </ul>	<p>Este estudio nos habla sobre el acetaminofén intravenoso como analgesia multimodal adjunta donde estudiaron su eficacia tras una artroplastia total de rodilla y nos muestra que en el grupo de estudio había disminuido el dolor, así como el uso de opioides.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2018. Bian et al, Role of Parecoxib Sodium in the Multimodal Analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blinded controlled trial, China.</li> </ul>	<p>En este artículo se habla de un modelo preventivo de analgesia con el objetivo de bloquear el centro de sensación del dolor antes que se produzca el estímulo doloroso inicial del procedimiento</p>

	quirúrgico, administrándose 40 mg de Parecoxib 30 minutos antes de la cirugía.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2019. Arteaga et al, Peripheral nervous block as post-surgical pain control, Ecuador.</li> </ul>	Este artículo compara las técnicas de BNP de infusión continua contra una dosis, donde se observa que la administración de anestésicos locales a través de infusión continua permite una duración de analgesia significativamente larga que la de una sola inyección.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2019. Miranda, Análisis comparativo de la analgesia posoperatoria de la dexmedetomidina subaracnoidea en cirugía de miembro pélvico de traumatología y ortopedia, México.</li> </ul>	En este estudio se evalúa la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico, encontrándose una menor evaluación en la escala análogo visual en pacientes con dosis de dexmedetomidina a dosis de 0,2 mcg/kg que en los pacientes que se les administro 0,1 mcg/kg.

Nota: Elaboración propia

### Procedimiento de recolección y análisis de datos

Para el presente estudio la recolección de datos, así como su respectivo análisis implicó distintas fases que van desde la recolección de la información hasta la presentación de los resultados obtenidos.

En una primera fase se realizó el planteamiento del tema que es estudiado, y se determinó que la investigación se desarrollara por medio de una revisión bibliográfica que se basa en la recolección de artículos científicos de diferentes bases de datos, esto con el fin de establecer los objetivos específicos y poder delimitar la búsqueda de información.

Seguidamente se llevó a cabo la fase dos en la cual se valora la información recolectada y se filtra aún más cuales fuentes resultan realmente importantes para el desarrollo y la elaboración de la investigación

Y, por último, se llevó a cabo la tercera fase en la cual basándose en los objetivos específicos planteados en la investigación se analizan a profundidad las fuentes recolectadas esto con el fin de llevar a cabo la investigación y finalizar con las conclusiones y recomendaciones.

### **Categorías de Análisis**

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis planteadas para este trabajo.

#### **Categoría 1. Eficacia de las técnicas analgésicas actualmente utilizadas en artroplastia total de rodilla.**

Es la capacidad en menor o mayor grado de las técnicas utilizadas para combatir la gonalgia postoperatoria, debido a que la palabra eficacia según la Real Academia Española (2020) se puede definir como la “Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera”.

#### **Categoría 2. Recomendación de analgesia multimodal preventiva como técnica principal.**

Es la superioridad como técnica contra el dolor que muestra la analgesia multimodal preventiva en sus muchas presentaciones, basados en la definición de la Real Academia Española (2020) para recomendación, que dice “Aconsejar algo a alguien para el bien suyo”

#### **Categoría 3. Valor del BNP en métodos analgésicos ortopédicos.**

Es el desarrollo de fármacos a partir del conocimiento sobre el funcionamiento de la subunidad alfa 2 delta de los canales de Calcio en la transmisión neuronal del dolor, según la

definición para valor de la Real Academia de la Lengua Española (2020) que la define como la “Fuerza, actividad, eficacia o virtud de las cosas para producir sus efectos”.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se presentarán los resultados obtenidos en los artículos científicos estudiados con su respectivo análisis, ordenados según las categorías de análisis establecidas para la realización de esta tesis.

### **Categoría 1. Eficacia de las técnicas analgésicas actualmente utilizadas en ATR.**

La elección del tratamiento analgésico entre las distintas modalidades actualmente disponibles basándose en una valoración conjunta de las ventajas y desventajas de cada uno de los métodos, de la técnica quirúrgica utilizada, y de las características del hospital donde se realiza, conseguirá mejores resultados quirúrgicos en cuanto al alivio del dolor, tasa de complicaciones sistémicas, rehabilitación precoz, satisfacción del paciente, y calidad de vida.

Este apartado abarca principalmente dos opciones analgésicas; la analgesia endovenosa y la analgesia mediante bloqueo eco guiado del nervio femoral. Se seleccionaron estos dos tipos de analgesia por ser los que utilizan con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria los anesthesiólogos de los hospitales clase A del país según Ugalde (2020). La opción analgésica endovenosa que se valoró y analizó en este estudio fue el uso de tramadol endovenoso en dosis única, con la necesidad de rescates de morfina en caso de inadecuado control del dolor articular postoperatorio.

Varios estudios defienden el uso de tramadol de forma aislada en el postoperatorio de algunas cirugías, aunque la mayoría como el de Salamea (2015) se refieren al uso conjunto de tramadol y morfina en forma de IV-PCA. Este estudio comparó el uso de morfina y tramadol en bombas de IV-PCA con el uso únicamente de tramadol en ese mismo tipo de bombas, concluyendo que se produjo una reducción importante del consumo de morfina en el grupo con bomba de tramadol y morfina, llegando a una reducción del 52% en el segundo día postoperatorio. Además, los efectos secundarios registrados en los dos grupos fueron similares, con una baja incidencia de náuseas, vómitos, sedación o depresión respiratoria.

De esta manera la premisa básica de una combinación analgésica es que los dos fármacos actúen a través de diferentes mecanismos de acción; de esta manera, la combinación puede resultar una reducción de los efectos adversos relacionados con la dosis. Sin embargo, la

utilidad de la administración conjunta de fármacos del mismo grupo farmacológico es un argumento controvertido debido a los efectos adversos propios de los opioides, pero resulta eficaz en algunas condiciones como el dolor postoperatorio. La rápida necesidad de intensificar las dosis de opioides es un reto para los médicos y representa una fase crítica para los pacientes que tienen un mal control del dolor a pesar de recibir progresivamente crecientes dosis de opioides.

Otro estudio como el de Miranda (2019), en pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla, se administró una dosis de 100 mg. de tramadol endovenoso cada seis horas durante el primer día postoperatorio junto con una bomba de morfina (IV-PCA) a un grupo de pacientes, y se comparó con otro grupo de pacientes a los que se les administró placebo también cada seis horas durante las primeras 24 horas postcirugía y el mismo tipo de bomba de morfina. Se comprobó que el consumo de morfina durante las primeras 24 horas del postoperatorio fue menor en el grupo tratado con tramadol, aunque no se pudieron encontrar diferencias significativas en cuanto a la reducción del dolor valorado según la escala EVA entre los dos grupos.

En lo referente a los efectos adversos de los derivados opioides, en los últimos años los esfuerzos se han centrado en crear protocolos de analgesia multimodal para conseguir un control precoz del dolor postoperatorio, a la vez que se intentan disminuir los efectos secundarios. De acuerdo con el estudio de Miranda (2019), los principales efectos secundarios de los opioides tras la cirugía ortopédica fueron gastrointestinales en el 37% de los casos, efectos cognitivos en el 34% de los casos, retención urinaria en el 16% y depresión respiratoria en el 2%. Otro efecto secundario importante que pueden producir los opioides es la depresión respiratoria, en dicho estudio se cuantificó la necesidad de oxígeno suplementario a través de cánula nasal para mantener una saturación arterial de oxígeno mayor de 95 %. En el grupo de pacientes tratados con tramadol, el 45 % necesitó oxígeno suplementario para obtener una saturación mayor de 95 %.

El uso prolongado de opioides puede dar lugar a la tolerancia física, el uso inapropiado, la adicción y la sobredosis involuntaria, en los últimos años, la prescripción y el uso de los medicamentos opioides ha aumentado de forma constante. Aun así, a pesar de los altos riesgos asociados con el uso inapropiado de los opioides, estos medicamentos continúan siendo una opción importante para su propósito original: el tratamiento del dolor. En determinadas

situaciones y, por lo general durante períodos cortos, los opioides pueden ofrecer un alivio del dolor seguro y potente.

Por otra parte, en la investigación realizada por Allende, Iglesias, Ruchelli, Zunino (2015), el bloqueo del nervio femoral (BNF) se recomienda como técnica de elección para el tratamiento del DAP tras la ATR como parte del régimen terapéutico analgésico multimodal, ya que el BNF proporciona un efecto analgésico comparable a la analgesia epidural pero con menos efectos secundarios que dicha técnica y también menos que con los opioides endovenosos. El bloqueo único del nervio femoral es tan efectivo como la anestesia epidural para el alivio del dolor, pero con la ventaja de que evita los efectos secundarios asociados a la analgesia epidural, mejora la rehabilitación, y reduce la estancia hospitalaria.

En dicho estudio, el BNF guiado por ecografía se mostró como una técnica analgésica eficaz, puesto que de todos los pacientes bloqueados tan solo el 8,8 % necesitó rescates analgésicos de morfina en la sala de recuperación. Esto produjo una disminución en los efectos secundarios de la morfina, registrándose solamente náuseas en el 2,5 % de los pacientes y no hubo ningún paciente que presentara vómitos post operatorios. Además, sólo hubo un 8,8 % de los pacientes tratados con bloqueo femoral que necesitaran oxígeno suplementario en sala de recuperación para obtener una saturación arterial mayor del 95 %.

El BNF puede realizarse con punción única e inyección del anestésico local, o bien mediante la colocación de un catéter para la infusión continua de la medicación. A pesar de que el bloqueo continuo del nervio femoral con colocación de catéter ha demostrado disminuir el uso de opioides y la puntuación en las escalas del dolor postoperatorio, varios estudios concluyen que el bloqueo continuo del nervio femoral retrasa la deambulación del paciente y aumenta el riesgo de caídas durante el período postoperatorio. Sin embargo, según el estudio de Allende, Iglesias, Ruchelli, Zunino (2015) el bloqueo del nervio femoral utilizando catéter y administración continua del anestésico produce un mínimo impacto en el período total de hospitalización y en la recuperación funcional a largo plazo.

La tasa total de complicaciones de los catéteres del nervio femoral oscila entre el 1,5 % y el 8 %, aunque la colocación del catéter del nervio femoral guiada por ecografía disminuye el riesgo de daño vascular o neurológico durante la inserción. Otra posible complicación del bloqueo continuo del nervio femoral con catéter es el riesgo de caída en el período

postoperatorio, que se ha estimado entre el 0,7 % y el 3 %, necesítándose realizar una nueva reintervención del paciente por estas caídas en el 0,4 % de los casos. Allende, Iglesias, Ruchelli, Zunino (2015).

Por otra parte, en un estudio publicado por Díaz (2017) se realizó una revisión de ensayos clínicos que comparaban la analgesia con opiáceos en IV-PCA con analgesia epidural y con analgesia por BNF. En este estudio se llegó a la conclusión que el BNF con punción única produjo una reducción en el consumo de morfina a las 24 y a las 48 horas. Además también redujo los valores de EVA en movimiento a las 24 y a las 48 horas así como la incidencia de náuseas en comparación con la analgesia endovenosa con derivados opiáceos en IV-PCA.

Según esta revisión de Díaz (2017), el BNF con punción única tendría similar consumo de morfina e iguales puntuaciones en la escala EVA en comparación con el BNF continuo con catéter. Las conclusiones de este estudio afirman que la analgesia con BNF en punción única es superior a la analgesia endovenosa controlada por el paciente en el control del DAP tras la ATR, además destaca el uso del BNF para reducir al mínimo la necesidad de opioides, favoreciendo así la movilización temprana, la rehabilitación precoz, y la disminución en la estancia hospitalaria y los costos de internamiento.

El bloqueo nervioso femoral con punción única tiene el inconveniente de la duración del efecto analgésico, y además la dosis tóxica máxima limita la cantidad de anestésico local que se puede utilizar en el bloqueo con inyección única. Debido a esto, recientemente, los esfuerzos de los investigadores se han centrado en encontrar un fármaco adyuvante que utilizado junto con el anestésico local en los bloqueos nerviosos pueda, de manera fiable y efectiva, prolongar la duración de la analgesia.

Muchos fármacos adyuvantes han sido probados para intentar prolongar la duración de la analgesia en los bloqueos de los nervios periféricos; adrenalina, clonidina, opioides, ketamina y midazolam, pero todos han tenido una tasa de éxitos muy limitada. Sin embargo, la efectividad del glucocorticoide dexametasona ha podido ser demostrada en estudios clínicos. En un análisis realizado por Sánchez (2015), donde afirma que la dexametasona parece ser el mejor método para prolongar el efecto analgésico como adyuvante del anestésico local comparado con clonidina, adrenalina o midazolam.

Así mismo, dicho estudio indica que la dexametasona peri neural prolonga la duración de la analgesia y disminuye el consumo de opioides cuando se utiliza como adyuvante en los BNF prolongando la duración del bloqueo motor y sensitivo, previniendo así la aparición de hiperalgesia como efecto rebote tras cesar el efecto del bloqueo nervioso. Además, en este estudio no se registró ninguna lesión nerviosa permanente que pudiera ser atribuida al uso de la dexametasona peri neural.

La evidencia sugiere que cuando se utiliza como un adyuvante del bloqueo nervioso periférico en la cirugía del miembro superior, tanto la dexametasona perineural como intravenosa pueden prolongar la duración del bloqueo sensitivo y son efectivas para aliviar la intensidad del dolor posoperatorio y el consumo de opiáceos.

Sánchez (2015) obtuvo menores puntuaciones en la escala EVA del dolor, con la extremidad intervenida tanto en reposo como en movimiento, a las 6 y a las 12 horas de la ATR en el grupo de pacientes tratados con BNF con bupivacaina y dexametasona, comparado con el grupo tratado con BNF con bupivacaina. En lo referente a los rescates analgésicos con oxicodona oral, la mayoría de los pacientes tratados con BNF utilizando bupivacaina necesitó algún rescate, siendo necesario el rescate con oxicodona tan solo en el 35 % de los pacientes tratados con BNF usando bupivacaina y dexametasona. Además, este rescate con oxicodona oral se produjo a las 6 horas de la ATR en el 52,5 % de los pacientes del grupo BNF con bupivacaina y únicamente en el 10 % de los pacientes del grupo BNF con bupivacaina más dexametasona, con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Analizando la artroplastia de rodilla, resulta más eficaz el uso de catéteres epidurales continuos en el tratamiento analgésico de los pacientes sometidos a esta cirugía; pero centrándose en la bibliografía publicada, que Díaz (2017) analiza en su revisión sistemática, los resultados apuntan a la potencia similar entre las 2 técnicas e incluso mayor satisfacción percibida por el paciente si el uso es de catéteres nerviosos continuos. En este caso, podría ser una buena alternativa, ya que resulta una menor morbilidad y capacitación para el manejo que en el caso de catéteres epidurales.

Los estudios analizados abogan por el uso de técnicas continuas en el postoperatorio, y ya sea con catéteres estimulables de forma continua o no, los resultados son óptimos. Lo que parece evidente es que el uso del bloqueo puntual postoperatorio femoral sólo nos proporciona

un grado analgésico durante unas horas, sin superar el día de la cirugía y por esa razón es insuficiente. En las comparaciones que analizan el efecto del bloqueo nervioso continuo frente a tratamiento convencional, independientemente de las dosis de anestésico local utilizado, los beneficios en la satisfacción y la recuperación temprana del paciente son evidentes.

## **Categoría 2. Recomendación de analgesia multimodal preventiva como técnica principal.**

Las experiencias dolorosas asociadas al trauma quirúrgico pueden imprimirse indeleblemente en el sistema nervioso debido a un mecanismo llamado sensibilización central, por el cual el sistema nervioso se vuelve más sensible y de esta forma se perciben de manera exagerada los estímulos nocivos (hiperalgesia) y en algunos casos los estímulos inocuos también causan dolor (alodinia); de esta forma la analgesia preventiva pretende prevenir y bloquear la cascada neural que genera la sensibilización del sistema nervioso.

Es bien conocido que el uso de morfina administrada por vía intratecal ofrece buenos resultados en el manejo de dolor postoperatorio Yang, Du, Su (2017). Además, se sabe que el dolor postquirúrgico resulta de diversos mecanismos y etiologías, ya que posee componentes nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos, de esta forma la analgesia multimodal tiene como objetivo actuar en diferentes receptores, vías o procesos del estímulo doloroso, con el fin de optimizar el manejo del dolor y además disminuir los posibles efectos adversos en el mismo.

En este sentido, la investigación llevada a cabo por Yang, Du, Su (2017) en China, que nos habla sobre el acetaminofén intravenoso como analgesia multimodal adjunta estudiaron su eficacia tras una artroplastia total de rodilla. Donde nos muestran los resultados de un estudio sobre 151 pacientes administrándose entre 1g IV de acetaminofén, 1g IV de propacetamol o placebo para el dolor moderado – severo en el primer día postoperatorio. Donde se pudo observar que en el grupo de estudio había disminuido el dolor, así como el uso de opioides y un tiempo medio más prolongado en el uso de morfina de rescate comparado al placebo.

Los pacientes que recibieron paracetamol por vía intravenosa difirieron significativamente con el grupo de placebo, con respecto al alivio del dolor desde los 15 minutos hasta las 6 horas,

así como en el tiempo medio de rescate con morfina, el cual fue de 3 horas con acetaminofén y 0,8 horas con placebo. Además, en los pacientes que recibieron acetaminofén intravenoso, se redujo significativamente el consumo total de morfina durante el período de 24 horas. El paracetamol fue bien tolerado en toda la población, incluyendo los adultos mayores y los pacientes de riesgo catalogados como ASA II y III. En general, los autores concluyen que el acetaminofén intravenoso había mejorado significativamente las respuestas al dolor, siendo seguro en el manejo del paciente postoperado.

Al combinar los enfoques multimodal y preventivo se pueden alcanzar no solo una mejor analgesia, sino también disminución de dosis de los medicamentos utilizados y menor cantidad de efectos adversos. En el estudio llevado a cabo por Hernández *et al* (2017), se demostró que el uso de analgesia multimodal preventiva con una dosis oral de 150 mg de pregabalina VO 2 horas antes de la cirugía, junto con morfina 100 mcg adicionada a bupivacaina hiperbárica logran una analgesia eficaz con una disminución de la intensidad del dolor y de los efectos adversos en cirugía ortopédica de cadera y miembros inferiores con un retraso de 12 horas en los grupos a los que se les aplicó morfina, con respecto a 6.5 horas en el grupo control, esto se traduce en un promedio de 5.5 horas más de analgesia en los grupos experimentales; además una disminución en la intensidad promedio del primer episodio de dolor, siendo moderado para los grupos con morfina y de intensidad severa para el grupo control.

Los resultados de esta investigación concuerdan con los de O'Neal *et al* (2017). En donde el tiempo promedio de apareamiento del primer episodio de dolor se retrasó en el grupo que recibió morfina intratecal (18.1 + 6.8 h) con respecto al grupo que no la recibió (7 + 4.3 h), O'Neal *et al*, también comprobaron que el tiempo de necesidad de medicamento de rescate fue menor significativamente en los pacientes que recibían un manejo analgésico preventivo con morfina intratecal con respecto a los que no lo recibían.

Continuando con esta idea, los resultados de esta investigación mostraron diferencia en cuanto a dolor y consumo de opioides, también se pudo observar una leve mejoría del dolor al aplicar Celecoxib con OxyContin preoperatorio, asimismo, se pudo encontrar un beneficio al aplicar acetaminofén (oral o intravenoso) preoperatorio, recomendando el uso de una analgesia multimodal para el tratamiento del dolor postoperatorio. (O'Neal *et al* 2017).

La eficacia y seguridad de este fármaco no fue afectada por variables específicas de los pacientes. Se encontró que, tras dosis repetidas del paracetamol, los resultados finales a las 24 horas posteriores a la cirugía fueron tan robustos y contundentes, como los resultados publicados anteriores a este estudio. El análisis permitió confirmar la seguridad y la eficacia analgésica del paracetamol intravenoso en dosis de 1000 mg cada 6 horas, en comparación con el placebo, para el tratamiento del dolor de moderado a severo, después de la cirugía ortopédica de reemplazo articular.

El acetaminofén por vía intravenosa es una de las estrategias utilizadas para el manejo de la intensidad del dolor leve a moderada, en la cirugía ambulatoria y específicamente en los procedimientos artroscópicos. Los resultados obtenidos en los estudios luego de la administración intravenosa de 1 gramo de acetaminofén durante la artroscopía diagnóstica de rodilla, refleja beneficios clínicos inmediatos. Por ejemplo, la mejora del dolor postoperatorio, la disminución de la administración de analgésicos de rescate y la mayor estabilidad hemodinámica, todo lo cual reduce el tiempo de estancia en la sala de recuperación y por ende, en el hospital. Además, se observaron menos complicaciones relacionadas con los opioides, como náuseas o vómitos y una mayor satisfacción del paciente

Por otro lado Bian *et al* (2018), realizaron un estudio en el cual se incluyeron 60 sujetos, a 30 se les administró 150mg de pregabalina oral 2 horas antes de la cirugía y 30 recibieron placebo; ninguno de estos pacientes recibió morfina intratecal. El promedio de intensidad para el primer episodio de dolor fue severo para ambos grupos, sin embargo, fue menor para el grupo con pregabalina con una diferencia estadísticamente significativa; por otro lado el promedio de la intensidad del dolor a las 24 horas para el grupo de analgesia preventiva fue leve, mientras que para el grupo control fue moderado.

De la misma manera Anastase, Florescu, Munteanu y Stoica (2016), realizaron un estudio con 78 pacientes divididos en dos grupos, al primer grupo se les administró 300 mg de pregabalina VO 1 hora antes de la cirugía, al grupo control se les administró placebo; teniendo como resultado un primer episodio de dolor a la primera hora de tipo moderado en grupo que recibió analgesia preventiva en comparación al grupo control que fue severo, presentando una tendencia al descenso en ambos grupos durante las primeras 24 horas reportando intensidades menores de dolor en el grupo tratado a diferencia del grupo control. Resultado que se respalda por Hamid *et al* (2015) quienes realizaron un estudio con 40 sujetos, dividiéndolos en dos

grupos, al primero se le implemento analgesia multimodal con pregabalina más AINES orales una hora antes de la cirugía y el grupo control fue manejado con placebo; obteniendo una disminución significativa a partir del reporte del segundo dolor post quirúrgico con a las 2 horas con tendencia a la disminución dentro de las primeras 24 horas.

Los resultados que se relacionan con los de Hernández *et al* (2017), quienes en su estudio dividieron en tres grupos (de 30 sujetos cada uno) administrándoles 4 horas previo a la cirugía 300 mg VO de pregabalina divididas en dos dosis (al primer grupo), 600 mg VO de pregabalina divididas en dos dosis (segundo grupo) y placebo al grupo control. Todos los grupos fueron manejados con morfina post quirúrgica de acuerdo a los episodios de dolor presentados, en dicho estudio se reportó una disminución no significativa de los efectos adversos provocados por la morfina en relación al grupo control.

Los efectos adversos presentados en el grupo a quienes se les aplico morfina preoperatoria fueron menores que en el grupo aplicados con morfina transoperatoria, esto probablemente se deba al efecto de los gabapentinoides como la pregabalina o gabapentina sobre los efectos adversos inducidos por morfina. El uso de una sola dosis de gabapentina (300-1200mg) 1 a 2 horas antes de la cirugía redujo los efectos adversos relacionados con opioides como la náusea, vómito y retención urinaria; en ese mismo estudio los efectos adversos más comunes de los gabapentinoides fueron la sedación y los mareos.

Asimismo, los efectos analgésicos de los gabapentinoides se ven potenciados de manera sinérgica cuando son administrados de forma simultánea agentes analgésicos que operan por diferentes vías, como lo son fármacos tipo inhibidores de la COX-2. El dolor generado por el movimiento no es modulado de manera adecuada por opioides, solo por técnicas neuro axiales o periféricas, pero no todos los pacientes son candidatos para este tipo de aproximaciones por múltiples razones. El dolor dinámico se ha relacionado directamente con complicaciones postoperatorias como lo son la presencia de atelectasias, y además su manejo es fundamental para poder comenzar una rehabilitación postoperatoria temprana. Los gabapentinoides han demostrado ser eficaces en este aspecto, por ejemplo en cirugía de rodilla de tipo ligamento cruzado anterior donde el empleo de gabapentina ha generado una más rápida movilización, tanto de manera pasiva como activa.

### **Categoría 3. Importancia del BNP para optimizar analgesia ortopédica.**

Los procedimientos ortopédicos se asocian a un dolor postoperatorio agudo severo que en algunos casos tiende a ser crónico, esto puede conducir a una rehabilitación lenta, una hospitalización prolongada, así como una mala función articular con las comorbilidades asociadas a la estasis de miembros inferiores, aumentando el tiempo de recuperación de los pacientes así como los costos por internamiento. Es por esto que el tratamiento adecuado del dolor postoperatorio es de mucha importancia para la práctica quirúrgica.

La eficacia del Bloqueo Nervioso Periférico de una aplicación (SBNP) para mejorar el control del dolor a corto plazo se ha demostrado en una serie de procedimientos quirúrgicos de las extremidades superior e inferior. En la investigación llevada a cabo por Kundu, Battacharya y Mukherjee (2016), en pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, el BNP utilizado en combinación con analgésicos sistémicos (principalmente opiáceos) fue asociado con puntuaciones significativamente más bajas de dolor en reposo de 0 a 72 horas después de la cirugía, pero no hay diferencia en el dolor en movimiento hasta 48 a 72 horas después de la operación, en comparación con los analgésicos sistémicos solos.

Dicha revisión incluyó una amplia gama de procedimientos quirúrgicos (ATR, ligamento cruzado anterior, y meniscectomía), técnicas de bloqueo (SBNP y CBNP) y ubicaciones (femoral, femoral / ciático, canal aductor), comparando el bloqueo nervioso femoral de un solo disparo a los opioides analgésicos controlados por el paciente por vía intravenosa donde mostró una significativa reducción en el dolor en reposo y en movimiento durante un máximo de 24 y 48 horas, respectivamente, con significativo menor consumo de opioides durante un máximo de 48 horas. (Kundu, Battacharya y Mukherjee 2016).

Siguiendo con la idea del párrafo anterior, cuando bloqueos nerviosos femorales continuos se compararon con infusiones intravenosas controladas por el paciente, el dolor en reposo y el dolor en movimiento eran significativamente reducidos durante 48 y 72 horas, respectivamente. Asimismo, la comparación del bloqueo del compartimiento del psoas única y continua a los opiáceos orales en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera, puntuaciones de dolor en escala analógica visual fue significativamente reducida en pacientes que reciben cualquier tipo de bloqueo del compartimiento del psoas en hasta 24 horas postoperatorias. (Kundu, Battacharya y Mukherjee 2016).

En el trabajo de investigación de Arteaga, Panezo, Castro y Dueñas (2019), que comparan un solo disparo y bloqueo interescalénico continuo (ISB) a la inyección de solución salina u opioides para una cirugía de hombro, el control del dolor fue superior con ISB de disparo único para hasta 24 horas y con continua ISB durante hasta 48 horas. Así mismo, dicha investigación sobre la cirugía artroscópica de hombro informó que los 10 estudios incluidos se encontró significativa reducción en el dolor durante hasta 24 horas después de la cirugía, con reducciones en el uso de opioides en 8 de los 10 estudios que informaron este resultado.

La administración de anestésicos locales a través de infusión continua permite una duración de la analgesia significativamente larga que la de una sola inyección. En dicho análisis comparando CBNP a SBNP para la analgesia postoperatoria, escalas de dolor visuales analógicas y el dolor en reposo fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron CBNP en los días postoperatorios 0, 1, y 2, pero no en el día. El consumo de opioides también se redujo significativamente en el grupo CBNP en los días 1 y 2. (Arteaga, Panezo, Castro y Dueñas 2019)

La disponibilidad apropiada de CBNP ha permitido a pacientes ser dados de alta con una bomba de infusión ambulatoria en lugar de permanecer en el hospital o recibir alternativas analgésicas (por ejemplo, opioides orales) en el hogar. Arteaga *et al* (2019) detallan que en pacientes sometidos a ATR, la artroplastia total de cadera, o artroplastia total de hombro, se encontró que la preparación para el alta hospitalaria, según lo medido por un adecuado analgésico, que no requieren opioides IV, y la capacidad de caminar al menos 30 m, se logró significativamente más rápido entre los pacientes que recibieron CBNP hasta el día 4 del postoperatorio en comparación con los que recibieron CBNP hasta la mañana después de la cirugía.

Los riesgos potenciales de BNP, independientemente de la técnica o bloque catiónico, incluyen la punción vascular y sangrado, daño en los nervios, y la toxicidad sistémica de anestésico local (LAST). La colocación BNP usando la guía del ultrasonido se ha demostrado para reducir la incidencia de punción vascular López (2016). Las complicaciones neurológicas son de particular interés debido a que la duración de los síntomas puede extenderse por semanas o meses después de la cirugía. Estos eventos se describen típicamente por los pacientes como hormigueo, dolor a la presión, o alfileres y agujas, y están asociados con tanto SBNP y CBNP.

La incidencia se ha reportado que ser tan alto como el 8,2%, la evidencia encontrada sobre el riesgo relativo con SBNP vs CBNP, este estudio mostró una mayor incidencia SBNP vs CBNP en pacientes que reciben bloques femorales.

Los signos y síntomas de CBNP son dependientes de la dosis y varían de sabor metálico, zumbido de oídos, y adormecimiento peribucal, paro cardíaco y muerte. Las limitaciones de lugar de aplicación para el BNP incluyen debilidad de los cuádriceps en pacientes que reciben FNB, lo que puede aumentar el riesgo de caídas. En este análisis, los pacientes con menor CBNP con ropivacaína tuvieron significativamente más caídas de los pacientes que recibieron solución salina peri neural (7% frente al 0%). Sin embargo, señala que evitar el uso de CBNP es poco probable que elimine el riesgo de caídas y pueden tener un impacto negativo sobre el manejo del dolor. (López 2016)

Los BNP en extremidades superiores se pueden complicar por punción pleural y colocación de la aguja neuro axial centro, el neumotórax ha sido informado en 0,2% de los pacientes que han recibido ISB continua. En dicha revisión, los pacientes que reciben OSI, informaron que los efectos adversos incluyeron disnea, ronquera, síndrome de Horner, y el bloqueo no se produjeron en el 8,14% de los pacientes. Sin embargo, el análisis de pacientes sometidos a artroplastia total de hombro no encontró ningún aumento en el riesgo de complicaciones pulmonares o necesidad de ventilación mecánica entre los pacientes que recibieron ISB en combinación con anestesia general comparado con anestesia general sola. (López 2016).

La principal limitación de SBNP es la corta duración de la acción de la mayoría de los anestésicos locales. Como tal, SBNP es el más adecuado para los procedimientos de cirugía en la que no se espera que el dolor postoperatorio exceda las 12-24 horas de duración; de lo contrario, los pacientes están en riesgo de dolor de rebote después de la descarga. La administración de volúmenes más grandes o mayores concentraciones de anestésicos locales puede aumentar la duración del bloqueo, sino también aumentar el riesgo de bloqueo motor y LAST. (López 2016).

La incidencia de complicaciones CBNP depende de la localización, técnica de inserción y el bloqueo en sí y por lo tanto, es difícil hacer generalizaciones entre los estudios, menores

complicaciones incluyen desalojamiento del catéter, obstrucción y fuga en el sitio del catéter. Las tasas de desplazamiento del catéter en pacientes que participan en actividades de la vida diaria fueron tan altas como 25%, aunque las tasas de colonización bacteriana en el catéter aparecen altas, una infección clínicamente relevante es rara. Los factores de riesgo para la colonización entre los pacientes que recibieron la inserción del catéter guiada por ultrasonido incluyen duración del catéter en 48 horas, diabetes, y la administración de antibióticos durante el mes previo a la cirugía. Por el contrario, una sola inyección de BNP bajo la guía del ultrasonido no se asoció con infección. (López 2016).

Los costos asociados con CBNP son una importante consideración de los proveedores y hospitales que aplican esta técnica. Estos costos incluyen bombas de infusión, catéteres y otras subcapas; anestésicos locales; y proveedor del tiempo requerido para la educación del paciente y el seguimiento. CBNP guiado por ultrasonido se ha demostrado ser más rentable que la estimulación del nervio para la colocación del catéter, con una disminución en los costos de equipo que está siendo compensado por una reducción en el tiempo de enfermería postoperatorio. (Heredia-Majul 2017)

Algunas consideraciones prácticas para el uso doméstico de CBNP incluyen la selección apropiada del paciente, el seguimiento y la educación sobre el manejo de la bomba y la eliminación. Los pacientes para quienes la CBNP ambulatorios puede ser inapropiados incluyen aquellos con insuficiencia renal y hepática, enfermedad pulmonar o de corazón (entre los pacientes con OSI), problemas de estado mental o alterados de manera psicosocial, incapacidad para ponerse en contacto después de la descarga o para acceder a un centro médico en caso de emergencia y falta de voluntad para aceptar la responsabilidad de la gestión de la bomba. Protocolos CBNP ambulatorios difieren en la frecuencia y modo de contacto con los pacientes después del alta, que van desde instrucciones escritas sólo para las consultas de enfermería en casa y la estrategia apropiada debe ser determinada sobre una base caso por caso con consideración para el tipo de cirugía y características del paciente. (Heredia-Majul 2017)

La técnica ideal BNP debe tener una duración de acción suficiente para proporcionar alivio del dolor durante el período más intenso del dolor postoperatorio, pero que no resulte en un bloqueo motor denso que podría ser desagradable para el paciente o dar lugar a problemas de seguridad, tales como caídas. Por otra parte, el riesgo de infección, de complicaciones neurológicas y sangrado debe reducirse al mínimo en la medida posible. La técnica debe ser

fácil de realizar y por lo tanto depende en la habilidad técnica del anestesiólogo y con la mínima posibilidad de procedimientos fallidos. (Heredia-Majul 2017)

Por último, la técnica ideal BNP debe ser conveniente para los pacientes y fácil de manejar en el postoperatorio. Actualmente las técnicas disponibles BNP están a la altura de este ideal en un número de maneras. SBNP es fácil de realizar, evita las preocupaciones asociadas con catéteres permanentes CBNP, y no requiere que el paciente sea responsable de la medicación y administración en casa, pero la duración del bloqueo es a menudo insuficiente para controlar el dolor más allá del primer día del postoperatorio. CBNP tiene las ventajas de una duración prolongada de la analgesia al administrar soluciones más diluidas de anestésico local (y por lo tanto minimizando el riesgo de LAST). Sin embargo, las tasas de desalojamiento del catéter pueden ser inaceptable, no todos los pacientes están dispuestos a aceptar la responsabilidad de CBNP en casa, y la educación extensa y seguimiento son necesarios para la utilización con éxito. (Heredia-Majul 2017)

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis documental realizado con los artículos científicos contemplados en este estudio con base en la pregunta y objetivos propuestos.

### Conclusiones

Objetivo 1. Comparar las técnicas analgésicas utilizadas para el control del dolor postoperatorio en la artroplastia total de rodilla.

El bloqueo nervioso femoral guiado por ecografía consigue mejor control del dolor postoperatorio en la artroplastia total de rodilla que el tratamiento con tramadol endovenoso, disminuyendo los valores de EVA tanto en reposo como en movimiento en las primeras 24 horas postoperatorias.

El bloqueo del nervio femoral eco guiado utilizado como tratamiento analgésico tras la artroplastia total de rodilla, disminuye el consumo de derivados opioides como morfina y oxicodona comparado con el tratamiento con tramadol endovenoso, reduciendo así la incidencia de los efectos secundarios de los opioides como náuseas, vómitos o depresión respiratoria.

Los pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla y tratados posteriormente con bloqueo del nervio femoral guiado por ecografía consiguen mayor movilidad pasiva de la rodilla intervenida durante la rehabilitación en las primeras 72 horas.

La utilización de dexametasona junto bupivacaina al realizar el bloqueo del nervio femoral eco guiado mejora el control del dolor durante las primeras 12 horas tras la artroplastia total de rodilla, disminuyendo los valores de EVA tanto en reposo como en movimiento, comparado con el uso únicamente de bupivacaina.

El bloqueo nervioso femoral guiado por ecografía con bupivacaina y dexametasona tras la artroplastia total de rodilla disminuye el consumo de opioides como oxicodona principalmente

en las primeras seis horas postcirugía comparado con el bloqueo nervioso femoral con bupivacaina.

Objetivo 2. Determinar la efectividad de la analgesia multimodal preventiva usando vía neuroaxial y sistémica para el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ortopédica.

Se puede afirmar que el período de analgesia postoperatoria se prolonga al utilizar un enfoque multimodal preventivo con neuromoduladores (pregabalina 150 mg VO) y morfina Intratecal (100  $\mu$ g/kg) administrados previo al procedimiento quirúrgico, combinados con anestesia espinal y AINES sistémicos I.V al lograr evidenciar un retraso en el aparecimiento del primer episodio de dolor en los grupos tratados versus al grupo manejado con placebo.

La superioridad analgésica basada en la presencia de sujetos con ausencia de dolor en 24 horas se observó en los pacientes tratados con morfina prequirúrgica, mientras que basada en el retraso del aparecimiento del primer episodio de dolor fue equitativa en los grupos tratados antes y después del procedimiento quirúrgico, mientras que basado en la intensidad de los episodios de dolor, los pacientes tratados con morfina marcan supremacía con respecto al grupo control, demostrando que el enfoque multimodal ofrece grandes beneficios con un mínimo de riesgos.

Objetivo 3. Señalar el protagonismo del Bloqueo Nervioso Periférico en el abordaje y manejo del dolor postoperatorio.

Las técnicas de bloqueo de nervios periféricos están ahora comúnmente incorporadas dentro de las estrategias de analgésicos postoperatorios multimodales. Las consecuencias de uso ampliado de BNP incluyen la mejora en el alivio del dolor y la necesidad de opiáceos postoperatorios, además de la mejora de la recuperación postoperatoria y menos eventos adversos relacionados con los opioides.

Como una extensión de estos beneficios, los pacientes pueden ser dados de alta del hospital antes, y los procedimientos quirúrgicos son capaces de llevar a cabo en régimen ambulatorio. A pesar de estos avances, hay espacio para la mejora en la prestación de tratamiento del dolor postoperatorio. Aunque CBNP se dirigió a la principal limitación de SBNP, se ha introducido un nuevo conjunto de dificultades en la técnica, las necesidades de educación del paciente y las

complicaciones. Para los pacientes cuidadosamente seleccionados y anestesiólogos bien entrenados, CBNP puede ser una estrategia de tratamiento del dolor postoperatorio seguro y efectivo.

Desafortunadamente, la mayor complejidad asociada con un catéter permanente y bomba aumenta la probabilidad de fracaso de la técnica (es decir, el desalojamiento del catéter, dobleces o fugas), y hay muchos pacientes en los que CBNP no es apropiado debido a condiciones comórbidas y problemas logísticos.

Asimismo, las técnicas de bloqueo de nervios periféricos están comúnmente incorporados dentro de las estrategias de analgésicos postoperatorios multimodales en los estudios revisados y aunque el uso de BNP supone una mejora en el alivio del dolor, aún existe la necesidad de opiáceos postoperatorios por lo que se observan avances importantes en cuanto a las técnicas analgésicas, pero no así en los fármacos utilizados para llevarla a cabo.

Aunque el BNP por infusión continua se dirigió a la principal limitación del bloqueo monodosis, se ha introducido un nuevo conjunto de dificultades en la técnica, las necesidades de educación del paciente y las complicaciones, ya que se limita a pacientes cuidadosamente seleccionados y anestesiólogos bien entrenados. Desafortunadamente, la mayor complejidad asociada con un catéter permanente y bomba aumenta la probabilidad de fracaso de la técnica (es decir, el desalojamiento del catéter, dobleces o fugas), y hay muchos pacientes en los que la infusión continua no es apropiada debido a condiciones comórbidas y problemas logísticos.

Por último, podemos afirmar que al utilizar anestesia multimodal es decir anestesia general superficial más un bloqueo de plexo regional se puede disminuir considerablemente el uso de fármacos anestésicos, en donde se vio que existe una disminución considerable en la dosis de los mismos. Asimismo, se puede afirmar que la cantidad de dosis de fármacos analgésicos es menor al disminuir la cantidad de dosis de rescate en los pacientes postoperados que son intervenidos bajo estas técnicas, confirmando que la analgesia multimodal junto al BNP es superior a las técnicas tradicionalmente utilizadas y este es el punto de partida para la implementación de nuevas técnicas y tecnologías que trabajen sinérgicamente en lograr una analgesia eficaz optima en beneficio de los pacientes.

## Recomendaciones

A los profesionales en cirugía ortopédica se les recomienda tomar en cuenta las distintas técnicas analgésicas para sus procedimientos debido a que influirán enormemente en el resultado y recuperación idónea para sus pacientes. Así como a los profesionales en anestesia es necesario el adecuado entrenamiento para lograr una calidad óptima de recuperación y así disminuir la estancia hospitalaria y el daño colateral causado por los fármacos utilizados en su práctica diaria.

A la Organización Mundial de la Salud como ente rector, es necesaria la interacción con todos los organismos y actores internacionales encargados de las distintas guías de dolor y recuperación para actualizar sus lineamientos y pautas a seguir que en algunos casos son tan antiguas como hace 10 años en un mundo donde la medicina y los avances cambian periódicamente.

A los investigadores internacionales y las casas farmacéuticas, es necesaria la innovación de fármacos ya que las técnicas analgésicas han cambiado, pero no así las drogas para combatir la dolencia y se continúa utilizando en muchas latitudes como fármaco de primera línea el mismo fármaco que se ha utilizado por más de 200 años para paliar el dolor como lo es la morfina.

A los futuros investigadores, que esta investigación sea la base para realizar más investigaciones en continuación a esta a nivel nacional, con el fin de dar a conocer estas terapias a los profesionales en salud y poder otorgar una mejor alternativa terapéutica a los pacientes, en Costa Rica.

A las universidades y centros formadores de salud es necesario apoyar y promover las investigaciones de sus educandos para continuar generando una conciencia crítica y más importante aún la inquietud de buscar nuevas soluciones para continuar desarrollando una analgesia con un mínimo impacto y mayor eficacia.

## Referencias

- Álvarez, E. (2013). Pregabalina como coadyuvante analgésico en cirugía ortopédica. Recuperado 8 de noviembre de 2020, de <https://docplayer.es/28569874-Pregabalina-como-coadyuvante-analgésico-en-cirugia-ortopedica.html>
- Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., Jacob Filho, W., Lent, R., & Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 513(5), 532-541. <https://doi.org/10.1002/cne.21974>
- Baron, R. (2006). Mechanisms of disease: Neuropathic pain--a clinical perspective. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 2(2), 95-106. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0113>
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 139(2), 267-284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Benemei, S., Nicoletti, P., Capone, J. G., & Geppetti, P. (2009). CGRP receptors in the control of pain and inflammation. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.007>
- Bian, Y. Y., Wang, L. C., Qian, W. W., Lin, J., Jin, J., Peng, H. M., & Weng, X. S. (2018). Role of parecoxib sodium in the multimodal analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blinded controlled trial. *Orthopaedic Surgery*, 10(4), 321-327.
- Castrol, F. (2007). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. Recuperado 8 de noviembre de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750819/>

- Clarke, H. A., Katz, J., McCartney, C. J. L., Stratford, P., Kennedy, D., Pagé, M. G., Awad, I. T., Gollish, J., & Kay, J. (2014). Perioperative gabapentin reduces 24 h opioid consumption and improves in-hospital rehabilitation but not post-discharge outcomes after total knee arthroplasty with peripheral nerve block. *British Journal of Anaesthesia*, 113(5), 855-864. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu202>
- Craig, A. D. B. (2003). Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. *Annual Review of Neuroscience*, 26, 1-30. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131022>
- Deras Tablas, B. A., Duarte López, O. J., & Salazar Cárcamo, C. M. (2014). Efecto analgésico post operatorio de morfina intratecal a dosis única en cirugía ortopédica. <http://www.redicces.org.sv:80/jspui/handle/10972/1879>
- Eguchi, M. (2004). Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. *Medicinal Research Reviews*, 24(2), 182-212. <https://doi.org/10.1002/med.10059>
- Eisenach, J. C., Hood, D. D., & Curry, R. (1998). Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, 87(3), 591-596. <https://doi.org/10.1097/00000539-199809000-00018>
- Emeri, T. (2009). Emerging Models of Glutamate Receptor Ion Channel Structure and Function. Recuperado 8 de noviembre de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197216/>
- Estañón-García, I. (2008). Comparación entre morfina intratecal a dosis alta contra baja en cirugía de columna lumbar para control de dolor postoperatorio. 2, 8.
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 5: 565-575. *Nature reviews. Neuroscience*, 5, 565-575. <https://doi.org/10.1038/nrn1431>

- Finnerup, N. B., Sindrup, S. H., & Jensen, T. S. (2010). The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 150(3), 573-581.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.019>
- Frontiers, I. (2016). The role of orphanin FQ/nociceptin in neuroplasticity: Relationship to stress, anxiety and neuroinflammation | Cellular Neuroscience. Recuperado 8 de noviembre de 2020, de  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2013.00173/full>
- Gassner, M., Ruscheweyh, R., & Sandkühler, J. (2009). Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain*, 145(1-2), 204-210.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.021>
- Gómez, A., Romero, M., & Martínez, D. (2008). Analgesia postoperatoria tras artroplastia total de rodilla. 14.
- Gómez-Ríos, M. (2017). ¿Por qué utilizar los bloqueos nerviosos periféricos en cirugía ortopédica?. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 64 (4): 181-184.
- Green, G. M., Scarth, J., & Dickenson, A. (2000). An excitatory role for 5-HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT(3) receptors in the anaesthetized rat. *Pain*, 89(1), 81-88.  
[https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00346-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00346-8)
- Heredia-Majul, S. I. (2017). Anestesia para cirugía ambulatoria ortopédica. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40(S1), 167-169.
- Hernández-Hernández, L., Ramírez-Bermejo, A., Peña-Riverón, A. A., & Gordillo-Álvarez, V. (2017). Analgesia Postoperatoria Basada en Protocolos. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40(S1), 233-235.

- I, H., HI, F., & Id, M. (2000). Delta opioid receptor mediated actions in the rostral ventromedial medulla on tail flick latency and nociceptive modulatory neurons. *Pain*, 85(1-2), 255-262. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00280-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00280-8)
- Ji, R.-R., Samad, T. A., Jin, S.-X., Schmoll, R., & Woolf, C. J. (2002). P38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*, 36(1), 57-68. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00908-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00908-x)
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210. <https://doi.org/10.1038/35093019>
- Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The lancet*, 367(9522), 1618-1625.
- Kim, T. J., Freml, L., Park, S. S., & Brennan, T. J. (2007). Lactate concentrations in incisions indicate ischemic-like conditions may contribute to postoperative pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 8(1), 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.06.003>
- Kundu S, Mukherjee M, Bhattacharya D - *Indian J Pain*. (2015). A comparative study of spinal bupivacaine and fentanyl versus combined lumbar plexus and sciatic nerve block in lower limb orthopedic procedures Recuperado 8 de noviembre de 2020, de <https://www.indianjpain.org/article.asp?issn=0970-5333;year=2016;volume=30;issue=3;spage=189;epage=193;aulast=Kundu>
- Lerma, J., & Marques, J. M. (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron*, 80(2), 292-311. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.045>

- Lluch Girbés, E., Nijs, J., Torres-Cueco, R., & López Cubas, C. (2013). Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Physical Therapy*, 93(6), 842-851. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120253>
- López-Ruiz, V. G. (2017). Complicaciones neurológicas en bloqueo de nervios periféricos.
- Martínez, J. V. D. (2017). Evaluación de dos tipos de bloqueo nervioso periférico para la rehabilitación precoz tras artroplastia total de rodilla [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidad Miguel Hernández]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=123113>
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3699), 971-979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Millan, M. J. (1990). Kappa-opioid receptors and analgesia. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11(2), 70-76. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(90\)90321-x](https://doi.org/10.1016/0165-6147(90)90321-x)
- Milligan, E. D., & Watkins, L. R. (2009). Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(1), 23-36. <https://doi.org/10.1038/nrn2533>
- Miranda Velázquez, P. (2019). Análisis comparativo de la analgesia posoperatoria de la dexemedetomidina subaracnoidea en cirugía de miembro pélvico de traumatología y ortopedia [Thesis]. Universidad Veracruzana. Región Veracruz. Facultad de Medicina. <https://cdigital.uv.mx/>
- Molina, S., & Rafael, S. (2015). Analgesia trans y postoperatoria; bloqueo de nervios periféricos con Neuroestimulador versus analgesia endovenosa convencional en cirugía traumatológica y ortopédica en el Hospital Pediátrico Roberto Gilbert Elizalde. <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/4769>

- Morgan, M. M., Whittier, K. L., Hegarty, D. M., & Aicher, S. A. (2008). Periaqueductal Gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain*, 140(2), 376-386. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.09.009>
- Munteanu, A. M., Cionac Florescu, S., Anastase, D. M., & Stoica, C. I. (2016). Is there any analgesic benefit from preoperative vs. Postoperative administration of etoricoxib in total knee arthroplasty under spinal anaesthesia?: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(11), 840-845. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000521>
- Neuman, M. D., Bateman, B. T., & Wunsch, H. (2019). Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet (London, England)*, 393(10180), 1547-1557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30428-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30428-3)
- Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. (s. f.). Recuperado 8 de noviembre de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3277941/>
- Nobre, L. V., Cunha, G. P., Sousa, P. C. C. B. de, Takeda, A., Ferraro, L. H. C., Nobre, L. V., Cunha, G. P., Sousa, P. C. C. B. de, Takeda, A., & Ferraro, L. H. C. (2019). Peripheral nerve block and rebound pain: Literature review. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 69(6), 587-593. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.10.009>
- O'Neal, J. B., Freiberg, A. A., Yelle, M. D., Jiang, Y., Zhang, C., Gu, Y., Kong, X., Jian, W., O'Neal, W. T., & Wang, J. (2017). Intravenous vs Oral Acetaminophen as an Adjunct to Multimodal Analgesia After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *The Journal of Arthroplasty*, 32(10), 3029-3033. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.05.019>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779-3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>

- Pasternak, G. W. (2014). Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*, 76 Pt B, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.039>
- Pérez-Cajaraville, J., Abejón, D., Ortiz, J. R., & Pérez, J. R. (2005). El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 12(6), 373-384.
- Perl, E. R. (2007). Ideas about pain, a historical view. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(1), 71-80. <https://doi.org/10.1038/nrn2042>
- Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Progress in Neurobiology*, 80(2), 53-83. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.08.001>
- Physical Therapy CEUs | PT CEUs | PhysicalTherapy.com | Online Continuing Education Courses. (s. f.). PhysicalTherapy.Com. Recuperado 8 de noviembre de 2020, de [https://www.physicaltherapy.com/ceu\\_total\\_access](https://www.physicaltherapy.com/ceu_total_access)
- Platt, S. R. (2007). The role of glutamate in central nervous system health and disease—A review. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 173(2), 278-286. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.11.007>
- Pöpping, D. M., Elia, N., Van Aken, H. K., Marret, E., Schug, S. A., Kranke, P., Wenk, M., & Tramèr, M. R. (2014). Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Surgery*, 259(6), 1056-1067. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000237>
- Sánchez López, E. M. (2015). Analgesia postoperatoria con administración de bupivacaina-morfina espinal en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.
- Sandkühler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiological Reviews*, 89(2), 707-758. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2008>
- Scholz, J., & Woolf, C. J. (2007). The neuropathic pain triad: Neurons, immune cells and glia. *Nature Neuroscience*, 10(11), 1361-1368. <https://doi.org/10.1038/nn1992>

- Smeickel, A. (2010). Spinal cord mechanisms of pain—PubMed. Recuperado 8 de noviembre de 2020, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18417503/>
- Stein, C., & Lang, L. J. (2009). Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.009>
- Támez, G. (2014). The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). Recuperado 8 de noviembre de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3717213/>
- Thobhani, S., Scalercio, L., Elliott, C. E., Nossaman, B. D., Thomas, L. C., Yuratich, D., Bland, K., Osteen, K., & Patterson, M. E. (2017). Novel Regional Techniques for Total Knee Arthroplasty Promote Reduced Hospital Length of Stay: An Analysis of 106 Patients. *The Ochsner Journal*, 17(3), 233-238.
- Tiwari, V., Guan, Y., & Raja, S. N. (2014). Modulating the Delicate Glial-Neuronal Interactions in Neuropathic Pain: Promises and Potential Caveats. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 0, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.002>
- Tremblay, M.-È., & Majewska, A. K. (2011). A role for microglia in synaptic plasticity? *Communicative & Integrative Biology*, 4(2), 220-222. <https://doi.org/10.4161/cib.4.2.14506>
- Ugalde Jiménez, O. (2020). Médico Residente Especialidad de Anestesia y Recuperación. Programa de Posgrado en Especialidades Médicas, Universidad de Costa Rica.
- Vélez, N. P. A., Carbo, L. E. P., Maquilon, A. G. C., & Maldonado, J. F. D. (2019). El bloqueo de nervios periféricos en el manejo del dolor postoperatorio. *RECIAMUC*, 3(3), 863-880.
- Vennekens, R., Owsianik, G., & Nilius, B. (2008). Vanilloid transient receptor potential cation channels: An overview. *Current Pharmaceutical Design*, 14(1), 18-31. <https://doi.org/10.2174/138161208783330763>

- Wall, P. D., & Melzack, R. (1994). *Textbook of pain*. Churchill Livingstone.
- Winkler, C. W., Hermes, S. M., Chavkin, C. I., Drake, C. T., Morrison, S. F., & Aicher, S. A. (2006). Kappa Opioid Receptor (KOR) and GAD67 Immunoreactivity Are Found in OFF and NEUTRAL Cells in the Rostral Ventromedial Medulla. *Journal of Neurophysiology*, 96(6), 3465-3473. <https://doi.org/10.1152/jn.00676.2006>
- Wood, P. J. N. (2020). *The Oxford Handbook of the Neurobiology of Pain*. Oxford University Press.
- Woolf, C. J., & Costigan, M. (1999). Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 7723-7730. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7723>
- Woolf, Clifford J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2-15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Yaksh, T. L., & Wallace, M. S. (2015). Opioids, Analgesia, and Pain Management. In L. L. Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12.<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Education. [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1127866386](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1127866386)
- Yang, L., Du, S., & Sun, Y. (2017). Intravenous acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia after total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery (London, England)*, 47, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.09.011>
- Zadina, J. E., Hackler, L., Ge, L.-J., & Kastin, A. J. (1997). A potent and selective endogenous agonist for the  $\mu$ -opiate receptor. *Nature*, 386(6624), 499-502. <https://doi.org/10.1038/386499a0>

Zubrzycka, M., & Janecka, A. (2000). Substance P: Transmitter of nociception (Minireview).

Endocrine Regulations, 34(4), 195-201.

Zunino, L. S., Iglesias, S., Ruchelli, L., & Allende, B. L. (2015). Bloqueo femoral vs. Infiltración

periarticular en reemplazo total de rodilla primario.