

HIPERALGESIA POSTOPERATORIA: DE LA MOLÉCULA A LA PRÁCTICA CLÍNICA.

**Autores: Dres. Reynier Redondo Gómez*, Víctor
Navarrete Zuazo**, Beatriz Villalonga Menéndez**,
Marieta de la Barrera Fernández** y Sara Abreu
Fernández **.**

* **Especialista de 1^{er} grado en Anestesiología y Reanimación. Instituto
Nacional Oncología y Radiobiología.**

** **Especialista de 2^{do} grado en Anestesiología y Reanimación. Clínica
Central Internacional “Cira García”.**

*** **Especialista de 1^{er} grado en Anestesiología y Reanimación. Clínica
Central Internacional “Cira García”.**

RESUMEN

Introducción: El dolor postoperatorio representa en nuestros días uno de los retos no resuelto para el anestesiólogo. Estudios recientes, en los que se involucraron alrededor de 20000 pacientes, se evidenció que 41 % de todos los pacientes quirúrgicos sufrían de dolor moderado a severo en la sala de recuperación y 24 % las consecuencias de un alivio inadecuado. Desafortunadamente, el control del dolor postoperatorio agudo no ha mejorado de forma significativa en la última década incrementándose paralelamente la incidencia del dolor crónico posterior a procedimientos quirúrgicos. **Objetivos:** Definir los conceptos de hiperalgesia en el paciente quirúrgico, así como los principios fisiológicos. **Desarrollo:** Se realizó una revisión de la literatura sobre el tema, en el cual se aborda la problemática de la hiperalgesia del paciente quirúrgico. Se describen sus ventajas y la posibilidad de evitar complicaciones. **Conclusiones:** Se concluye que los estudios en la última década plantean que la HP ocurre en el postoperatorio inmediato como consecuencia de la nocicepción quirúrgica como también por medicamentos (particularmente opioides). La HP basada en síntomas clínicos solos es difícil de diagnosticar pero, la introducción y adaptación de PSC a la práctica clínica representa un método válido. Estudios demuestran la efectividad de la profilaxis y tratamiento de la HP; sin embargo, se necesitan más para esclarecer el rol de esta en el dolor agudo y crónico postoperatorio.

Palabras claves: Hiperalgesia del paciente quirúrgico. Nocicepción.

INTRODUCCION

El dolor postoperatorio representa en nuestros días uno de los retos no resuelto para el anestesiólogo. En un meta-análisis reciente, donde se involucraron alrededor de 20000 pacientes, se evidenció que 41 % de todos los pacientes quirúrgicos sufrían de dolor moderado a severo en la sala de recuperación y 24 % las consecuencias de un alivio inadecuado¹. Desafortunadamente, el control del dolor postoperatorio agudo no ha mejorado de forma significativa en la última década incrementándose paralelamente la incidencia del dolor crónico posterior a procedimientos quirúrgicos^{2, 3, 4}. En la Figura 1 se observan las secuelas fisiológicas y conductuales del daño hístico agudo en enfermos posterior a la cirugía; sin embargo, varias investigaciones han demostrado que en pacientes anestesiados e inconcientes la nocicepción provoca una respuesta fisiológica importante (figura 2).

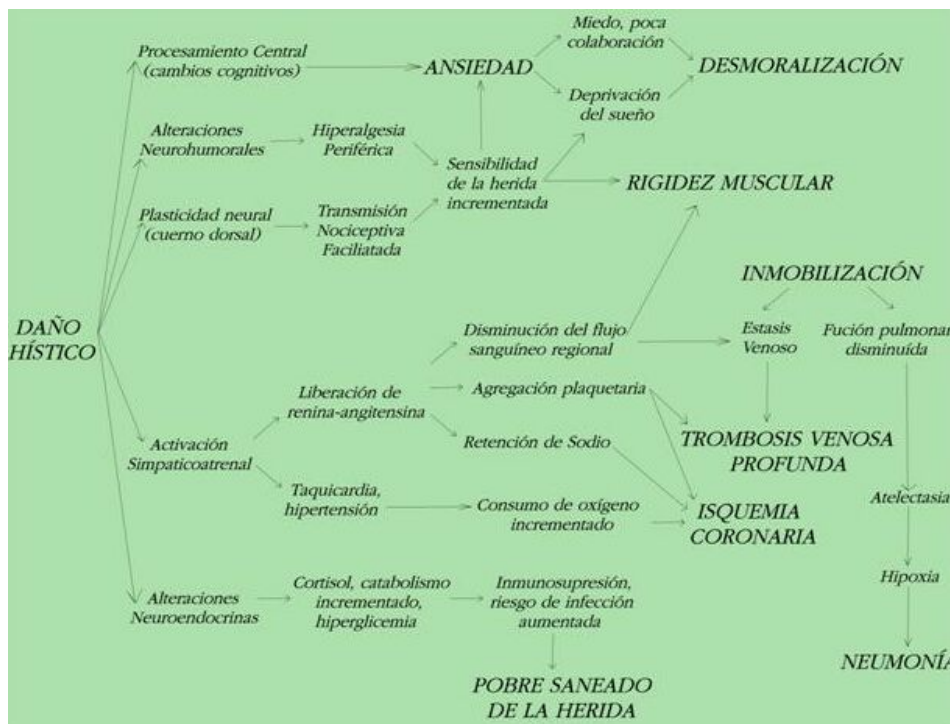


Figura 1: Secuelas fisiológicas y conductuales del daño hístico agudo en enfermos posterior a la cirugía

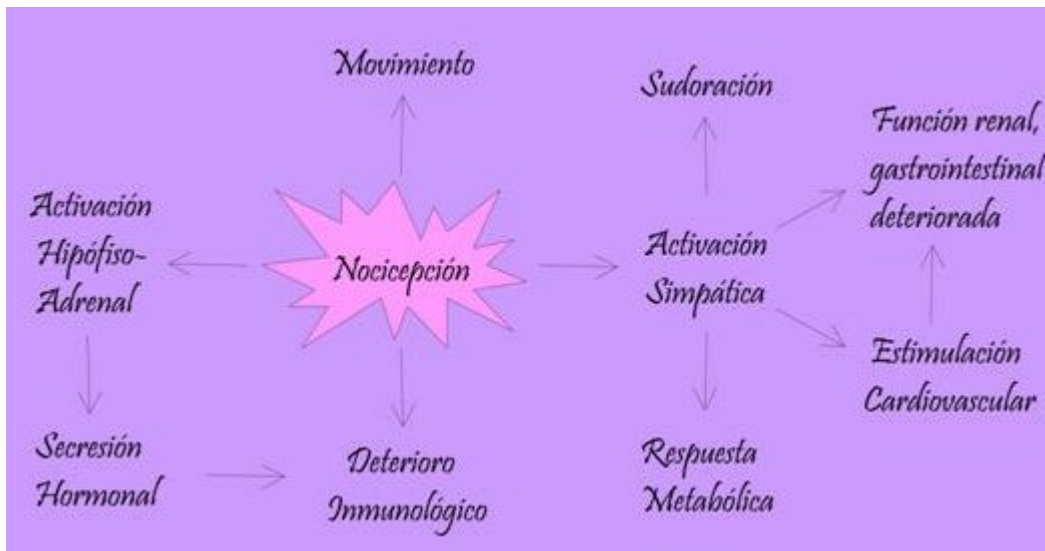


Figura 2: Respuesta en pacientes anestesiados e inconcientes la nocicepción provoca una respuesta fisiológica importante

Si construyéramos una escala logarítmica del tiempo para evaluar el impacto del daño hístico agudo, observaríamos que este provoca una cascada de respuestas de diferente magnitud en el tiempo y espacio (figura 3) ^{5, 6, 7}.

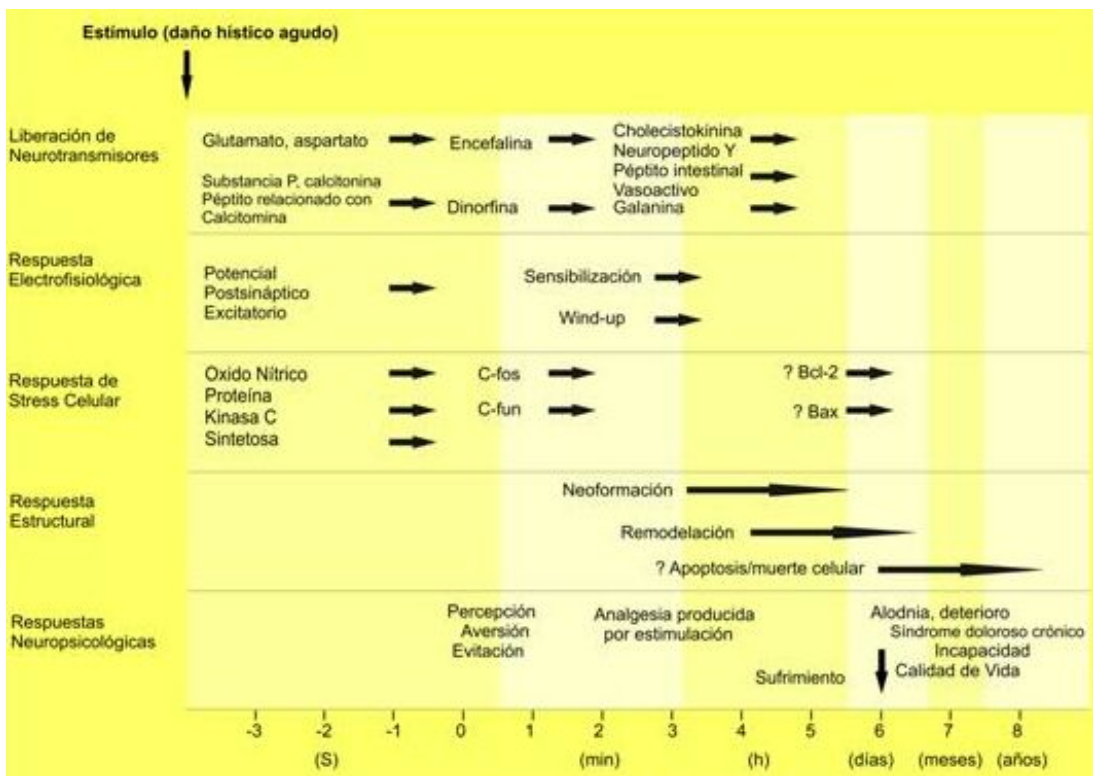


Figura 3: Cascada de respuestas ante el dolor

Como observamos en las figuras anteriores y paradójicamente a los resultados obtenidos de los diversos esquemas de tratamientos se ha alcanzado una mejoría importante en las dos últimas décadas en el conocimiento de los mecanismos de la nocicepción y el dolor. Una nueva visión dinámica acerca del procesamiento del Sistema Nervioso (SN) de los fenómenos nociceptivos se impone. El SN cambia como resultado de la aferencia sensorial ó los medicamentos empleados para modificarla.

Esta aceptado que la nocicepción provoca sensibilización del SN. Este incremento en la sensibilidad ha sido reconocido como un efecto potencial, paradójico e indeseable de los analgésicos usados para combatir el dolor quirúrgico, especialmente los opioides ^{8, 9}. La presencia de hiperalgesia tiene un impacto mayor sobre el procesamiento primario y secundario del dolor por el cerebro. Estas alteraciones pueden ser perjudiciales en el período postoperatorio inmediato por varias razones:

1. Incremento de la intensidad del dolor que el paciente experimenta.
2. Mayor dolor, mayor stress.

La persistencia anormal de la sensibilización del S.N es considerada ahora un candidato mayor en el desarrollo del dolor crónico ^{3, 8}.

Clasificación de la hiperalgesia postoperatoria (HP). Puede ser de dos tipos:

- Sensibilización del SN por el trauma quirúrgico (Hiperálgesia inducida por Nocicepción, HPIN) ⁸.
- Sensibilización del SN secundaria a drogas anestésicas (Hiperálgesia inducida drogas, HPID) ¹⁰.

Ambas son potencialmente indeseables y comparten un denominador común en el mecanismo fisiopatológico: los ácidos amino excitatorios vía el receptor N-metil- D- aspartato (NMDA) ^{8, 10}.

Fisiopatología:

Hiperalgia- inducida-nocicepción. Es consecuencia del trauma quirúrgico hístico y nervioso los impulsos nociceptivos neuronales y humorales alteran subsecuentemente el sistema nervioso procesador sensorial y motor a nivel central y periférico ¹¹. Esta neuroplasticidad nociceptiva es generalmente excitatoria en sus inicios y consta de tres etapas en el tiempo:

- Activación: (aguda, transitoria, dependiente de actividad).
- Modulación: (subaguda, lenta, cambios funcionales reversibles)
- Modificación: (crónica, alteraciones en la estructura y arquitectura)⁸.

La activación es un proceso fisiológico rápidamente reversible que involucra la amplificación dependiente del uso de la transducción (nociceptores periféricos, auto sensibilización) y la transmisión (procesamiento central, wind up). La modulación es un proceso mas lento, reversible con una temprana connotación de patología funcional, resultando en sensibilización central y periférica debido en parte a la fosforilación de receptores neuronales y canales iónicos como son los receptores TPVR₁ ó canales de Na SNS/PN₃ en el SNP y los receptores NMDA y AMPA ó canales lentos de calcio en el SNC. La modificación esta considerada como la base del dolor crónico patológico e involucra la regulación alterada y la conectividad celular junto a la muerte celular. En los nociceptores periféricos, mecanismos típicos comprenden factores de crecimientos asociado a tejidos diana, inducción de genes nuevos que resultan en cambios del fenotipo y muerte de las fibras C. Respecto a los cambios centrales, se

describen transcripción genética modificada con pérdida de la inhibición tanto funcional como por vía de la muerte de interneuronas inhibitorias. Por tanto, la hiperalgesia generalizada o localizada puede ser resultado directamente de la facilitación descendente o central ó indirectamente por la deficiencia de mecanismos inhibitorios ^{12, 13}. La ausencia en la capacidad para producir una respuesta inhibitoria puede contribuir a la hiperalgesia y variaciones en esta son hoy consideradas factores pronósticos en el desarrollo del dolor crónico en humanos ¹⁴. En la figura 4 se resumen algunos de los mecanismos implicados en la hiperalgesia nociceptiva.

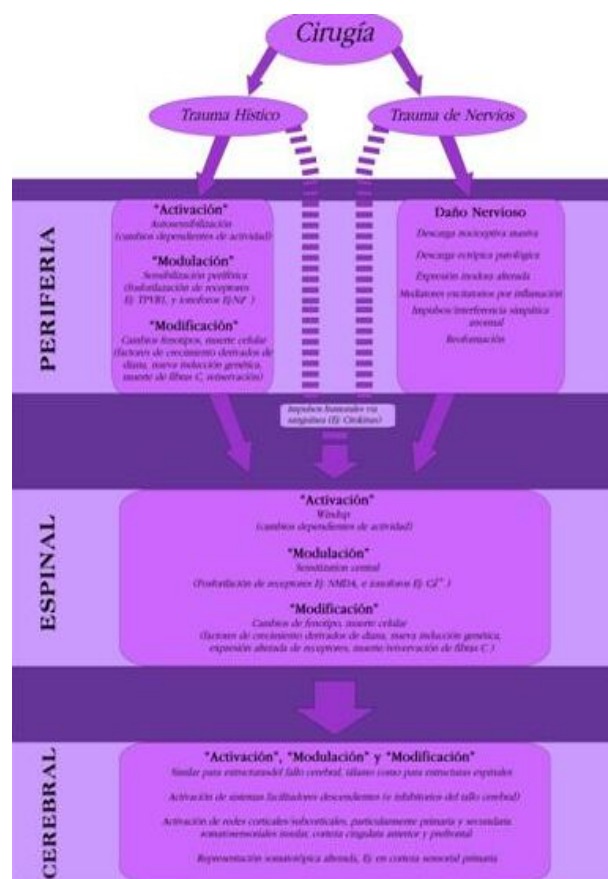


Figura 4: Mecanismos implicados en la hiperalgesia nociceptiva

Hiperalgia inducida por drogas (opioides). Los opioides representan la clase de medicamentos que se usan con más frecuencia en el tratamiento del dolor de moderado a severo. Sin embargo, la existencia de un fenómeno paradójico de hiperalgia inducida por opioides y la relativa aparición de tolerancia esta siendo reconocida hoy día con más frecuencia en anestesia y en la terapia del dolor crónico ¹⁵; por tanto, el empleo de esta clase de droga puede estar asociado no solo a pérdida de la eficacia analgésica (tolerancia) sino también a la activación de mecanismos pronociceptivo que incrementan la sensibilidad al dolor (hiperalgia). Tres mecanismos mayores parecen estar implicados:

- Activación del sistema glutaminérgico central ¹⁰.
- Liberación de dinorfina espinal (sustancia hiperalgésica) ¹⁶.
- Facilitación espinal descendente a través de células sensibles a opioides situadas en la médula rostral ventromedial ¹⁷.

Las circunstancias precisas que controlan la hiperalgia inducida por opioides no son bien comprendidas. En la figura 5 se resumen algunos de los mecanismos involucrados en este fenómeno. Finalmente, otros anestésicos han sido asociados a hiperalgia (isofluorane, propofol, clonidina) ^{18, 19, 20}.

¿Ocurre la hiperalgia postoperatoria? Debemos enfatizar que tanto la HPIN como la HPID puede solo ser diagnosticada formal y fidedignamente empleando alguna forma de prueba sensorial cuantitativa (PSC). Para la detección clínica peri operatoria de HP, la PSC (ej. la medición del umbral del dolor) debe ser realizada tanto pre operatoriamente / pre opioide (basal) como postoperatoriamente / potopioide ⁹. Estudios en humanos evidencian lo anterior a pesar que solo uno lo hace formalmente ^{9, 21, 22}.

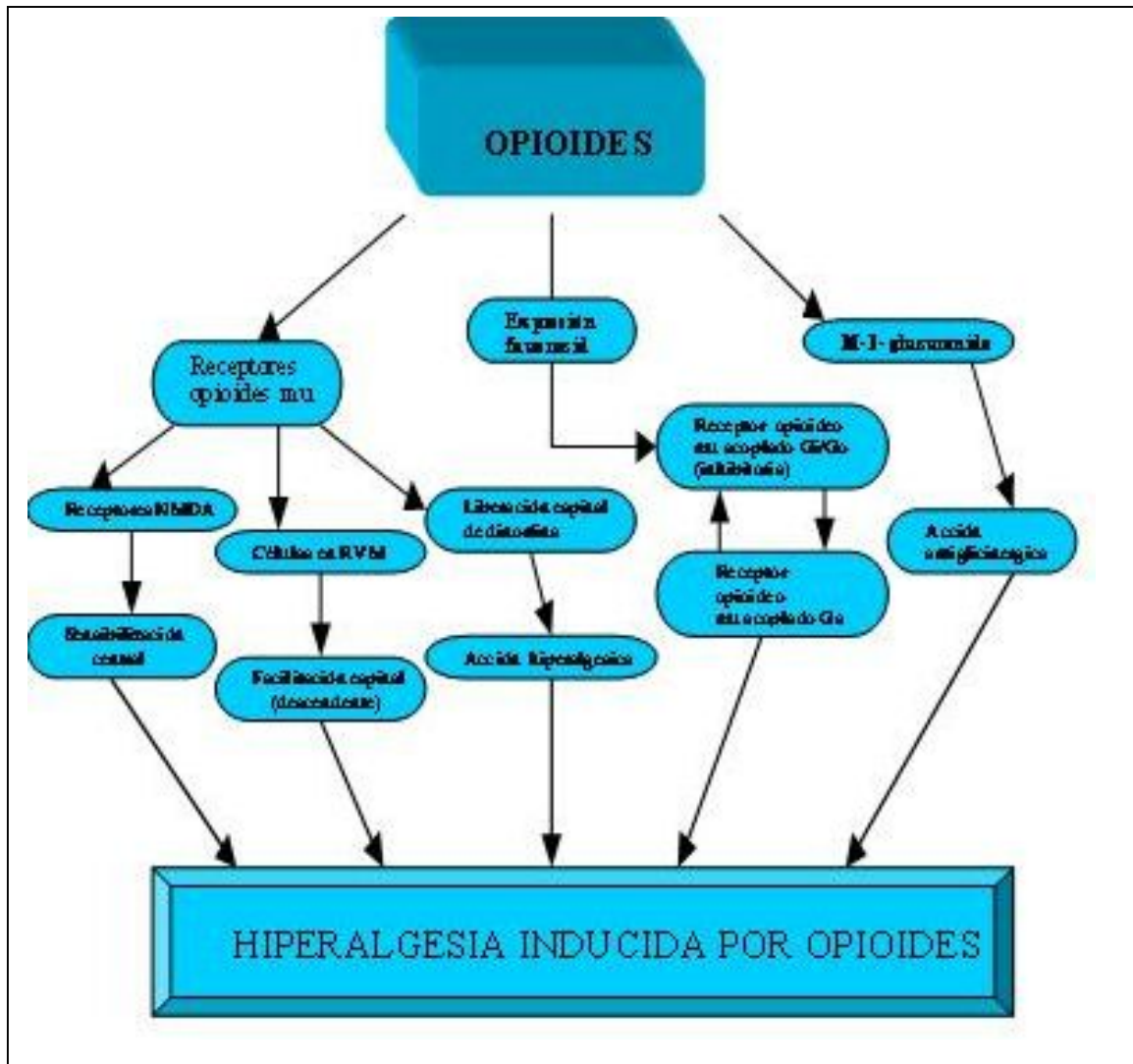


Figura 5: Algunos de los mecanismos involucrados en este fenómeno

Es importante notar que la relación entre la HP demostrada por PSC y las mediciones clínicas del dolor (EAV) son débiles²³ y esto no es sorprendente desde el punto de vista del procesamiento serial del impulso nociceptivo: existen varios pasos que ocurren desde el cordón espinal hasta la corteza cerebral antes de finalizar este como experiencia subjetiva dolorosa. Como resultado, la experiencia individual está sujeta a modulaciones multifactoriales y las mediciones subjetivas del dolor estarán por tanto sujetas a más variabilidad; por tanto, para demostrar el impacto de las intervenciones terapéuticas con analgésicos será más fácil si usamos PSC que mediciones clínicas²⁴.

Hiperalgia inducida por nocicepción. Recientemente se ha documentado en humanos el desarrollo de hiperalgia mecánica ²¹. Estos estudios muestran marcada hiperalgia sobre la herida a estímulos térmicos y mecánicos desde horas a 4 días postoperatorios (histerectomías, hernias). Usando estimulación eléctrica, la hiperalgia segmentaria es visible desde horas hasta 5 días posterior a la cirugía y la hiperalgia generalizada lo es a los 5 días (cirugía de la espalda) ²⁵.

Hiperalgia inducida por opioides. Esta forma es bien conocida durante el empleo a largo plazo de los opioides.²⁶ También lo ha sido recientemente demostrado en humanos durante su uso a corto plazo.^{9, 22, 23} Todos los estudios emplearon infusiones de remifentanilo a un ritmo clásico en clínica y todos evidenciaron claramente HP (disminución del umbral del dolor, incremento del área de hiperalgia ó dolor evocado) tanto al detener inmediatamente la infusión como 1-2 días posterior al proceder. ²⁷ Estas evidencias indirectas soportan que los opioides pueden causar HP y a su vez pueden tener un impacto negativo en los resultados finales perioperatorios.

Rol del tratamiento de la hiperalgia en las estrategias peri operatorias actuales. Tanto la HPIN como HUID tienen el potencial de combinarse en el postoperatorio temprano para crear un período de alta vulnerabilidad para el dolor. Interesantemente, estudios recientes en animales han sugerido el sinergismo entre ambas incrementando así la intensidad del dolor y el impacto negativo sobre el stress quirúrgico, inmunidad y el trofismo muscular. Tales efectos provocaran incremento del riesgo de mas complicaciones y de muchos otros resultados indeseables posterior a la cirugía (movilización tardía, estadía intrahospitalaria prolongada, entre otros).²⁸

Revisiones del tema, identifican particularmente dos factores somáticos relacionados al incremento del dolor crónico postoperatorio: daño nervioso e incremento y/o persistencia del dolor en etapas tempranas del postoperatorio (ej. 1^{ra} semana). Ambos factores están estrechamente vinculados a la HP.^{3, 4, 8}

Modulación de la hiperalgesia postoperatoria.

Hiperalgesia inducida por nocicepción (mecánica). La mayoría de las sustancias efectivas que están bien caracterizadas incluyen opioides (principalmente preoperatorios), antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antagonistas NMDA tales como ketamina y sustancias que se unen a las proteínas $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio operados por voltajes tales como gabapentin y pregabalina.^{29, 30, 31, 32, 33, 34} Un número limitado de estudios avalan la efectividad de los opioides (especialmente comenzados en el preoperatorio) y a los antagonistas NMDA (principalmente ketamina) cuando se administran para suplementar la anestesia; uno donde se usó ketorolaco fracasó en demostrar efecto antihiperalgésico postoperatorio. Actualmente solo una investigación disponible demuestra que las estrategias multimodales perioperatorias pueden reducir la HP, mejorando los resultados finales.¹

Hiperalgesia inducida por opioides. La mayoría de los resultados respecto a HPIO derivan de estudios en animales y estos involucran a los antagonistas NMDA (particularmente ketamina).³⁵ Este medicamento ha demostrado inhibir las consecuencias a corto y largo plazo de la HP.^{9, 22} Un estudio en humano disponible² se concentró en los efectos a corto plazo de la droga en mitigar la HPIO y mostró que la administración perioperatoria de ketamina por 48 horas suprimió exitosamente la HP después de grandes dosis de remifentanilo; además, disminuyó el consumo postoperatorio de opioides. Actualmente no

existen estudios que dirijan su atención sobre el impacto de la modulación de la HP y el dolor crónico.

Se concluye que una experiencia clave derivada de los estudios en la última década es que la HP ocurre en el postoperatorio inmediato como consecuencia de la nocicepción quirúrgica como también por medicamentos (particularmente opioides). Existen evidencias disponibles (se están incrementando) que muestran que la HP en los días posterior a la cirugía está asociada al desarrollo ulterior de dolor crónico y a malos resultados finales. La HP basada en síntomas clínicos solos es difícil de diagnosticar pero, la introducción y adaptación de PSC a la práctica clínica representa un método válido. Estudios demuestran la efectividad de la profilaxis y tratamiento de la HP; sin embargo, se necesitan más para esclarecer el rol de esta en el dolor agudo y crónico postoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I evidence from published data. *Br J Anaest* 2002; 89: 409-23.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta, Gan TJ. Postoperative pain experience: result from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anest-Analg* 2003; 97:534-40.
3. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93:1123-33.
4. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87:88-98.
5. Carr DB, Gordas LC. Acute pain. *The Lancet* 1999; 353:2051-58.
6. Jone JG. The future of anaesthesia. In: Keneally JP, Jone MR, eds. 150 years on a selection of papers presented at the 11th World Congress of Anesthesiologist. London: World Federation of Societies of Anesthesiologist, 1996.
7. Sinatra RS. Acute pain management and acute pain services. In Cansius MJ, Bridebaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anaesthesia and management of pain*, 3rd eds. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
8. Wolf CJ, Salter MW. Neural plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-9.
9. Koppert W, Sitt LR, Schuber K. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-Ketamine and Clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 152-9.

10. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: Abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003; 14: 1-7.
11. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and Pathological pain. *Neurochem Int* 2004; 45: 389-95.
12. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004; 27:729-37.
13. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288: 1769-72.
14. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning Stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain* 2000; 88: 69-78.
15. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: Implications in clinical Opioid Therapy. *Pain* 2002; 100: 213-7.
16. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Malan TP Jr, Porreca F. Mechanisms of Opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: Descending facilitations and spinal dynorphin. *Pain* 2001; 92: 5-9.
17. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying Mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers* 2005; 80:319-24.
18. Kingery E. Isoflurane and nociception: spinal alpha 2 adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha 1 adrenoceptors mediate pronociception. *Anesthesiology* 2002; 96: 367-74.
19. Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M. Psychophysical and electrophysiological response to experimental pain may be influenced

- by sedation: Comparison of effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). *Br J Anaesth* 1996; 77: 65-71.
20. Quartillo A, Mata HP, Ibrahim MW, Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Porreca F, et al. Production of paradoxical sensory hypersensitivity by α 2 adrenoceptor agonists. *Anesthesiology* 2004; 100: 1538-44.
21. Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka T, et al. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology* 2002; 97: 550-9.
22. Luginbuhl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S. Modulation of Remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia and tolerance by small doses of ketamine in humans. *Anesth-Analg* 2003; 96:727-32.
23. Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Crul BJ, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory testing and human-surgery: Effect of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology* 2003; 98:1214-22.
24. Guignard B, Corte C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Norris W, et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid-analgesic requirements. *Anaesth-Analg*; 95: 103-8.
25. Iikjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 2000; 86:19-24.

26. Compton P, Geschwind DH, Alarcón M. Association between human mu-opioid receptor gene polymorphism, pain tolerance and opioid addiction. *Am J Med Genet* 2003; 121 B: 76-82.
27. July V, Richebe P, Guinard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI. Remifentanyl induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose of ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103:147-55.
28. Tuerskoy M, Oren M, Dashkovsky I, Kissin I. Alfentanil-dose-response relationship for relief of postoperative pain. *Anest-Analg* 1996; 83: 387-93.
29. Whiteside GT, Harrison J, Banlet J, Mark I, Pearson M. Pharmacological characterisation of a rat model of incisional pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141:85-91.
30. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain* 2001; 91: 177-87.
31. Svensson CI, Yaksh TI. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:553_83.
32. Hurley E. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology*; 97:1263-73.
33. Hiu-Ming Ho. Ketamine attenuates sympathetic activity through mechanisms not mediated by n-Methyl-d-Aspartate receptors in the isolated spinal cord of neonatal rats. *Anesth-Analg* 2006; 102: 806-10.

34. Hanne Gottrup, Flemming W Bach. Effect of Ketamine and Lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology* 2006; 104: 527-36.
35. Navarrete ZV. Ketamina para anestesia intravenosa (experiencia cubana); En: *La anestesia intravenosa II: actualización en modelación, drogas y tecnología complementaria*. Dr. Pablo Sepúlveda Voulliere. Ed. Salesiano S.A. 2006.