

## Dolor Agudo Postoperatorio: Cómo el Proceso Quirúrgico Induce Neuroplasticidad

### Accute Postoperative Pain: How the surgical process leads to Neuroplasticity

Cabrera S, María Carolina (1); Astudillo A, María Loreto (2).

#### Resumen

El dolor agudo postoperatorio constituye un importante desafío para el anestesiólogo y un derecho para los pacientes. No obstante, en la actualidad éste continúa presente en un alto porcentaje de pacientes, a pesar de los esfuerzos en la difusión de su evaluación y en el uso de diferentes terapias.

Una importante e interesante forma de cambiar estas cifras puede ser la investigación de la fisiopatología del dolor agudo postoperatorio y la difusión de los resultados. En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de la fisiopatología del dolor agudo postoperatorio, donde se ha determinado que existen cambios capaces de enfrentar la noxa quirúrgica, conocidos como neuroplasticidad, una de cuyas principales expresiones es el mecanismo de sensibilización.

Se presenta a continuación una revisión de los principales mecanismos involucrados en el desarrollo y mantención de esta neuroplasticidad.

**Palabras claves:** dolor agudo postoperatorio, dolor incisional, neuroplasticidad, sensibilización periférica, sensibilización central.

#### Summary

Accute postoperative pain is a great challenge for anesthesiologists and a right for patients. However, there is still an important percentage of patients with accute postoperative pain, despite all the efforts that have been made to divulge the existing evaluation methods and the use of different therapies.

Research of physiopathology of accute postoperative pain might be a relevant and interesting way to change such percentage as well as the publication of the results from that research. In the last years, researchers have gained deeper knowledge in the field of physiopathology of accute postoperative pain and found there are some changes with the capacity to face the surgical noxa known as neuroplasticity, being one of the most important expressions the sensitization mechanism.

A review of the most important mechanisms that play a part in the development and maintenance of this neuroplasticity is presented below.

**Key words:** accute postoperative pain, incisional pain, neuroplasticity, peripheral sensitization, central sensitization.

#### Introducción

Hace más de 400 años, René Descartes formuló su teoría sobre el inicio y mantención del dolor, representándolo como un sistema rígido y preestablecido. Así, la estimulación periférica de un nociceptor generaba un impulso doloroso que viajaba por la médula espinal hacia la corteza cerebral. A nivel cerebral, este estímulo doloroso generaba una respuesta (figura 1).

Ya en el año 1965, Melzack y Wall (1), con su famosa teoría de la compuerta del dolor, revolucionaron estos conceptos sobre el sistema estático "hard-wired" y vías del dolor, indicando que este sistema sí era transformable o modulable según el estímulo. Su teoría se basó en que un estímulo nociceptivo podía ser modulado a nivel del asta dorsal de la médula espinal por fibras largas no nociceptivas. Esta estimulación podría actuar regulando

la aferencia que finalmente llega al cerebro (figura 2). En la actualidad, se sabe que el sistema del dolor funciona de manera exactamente contraria a lo descrito por Des Cartes, actuando como un sistema dinámico, altamente plástico y modulable, que lo hace responder de una manera diferente cada vez. La respuesta variará de acuerdo al grado de excitabilidad neuronal alcanzado y del estado de cada sinapsis. Cambios en las propiedades estructurales, químicas y funcionales de las neuronas aferentes primarias, del asta dorsal y de la corteza cerebral, son los responsables de la plasticidad dinámica del sistema somatosensorial. Debido a que los receptores son distintos y sus tiempos de respuesta también lo son, es que los cambios plásticos que se generan en el dolor agudo intraoperatorio y postoperatorio pueden ser de corta duración, de mediana duración o bien potencialmente irreversibles.

#### Neuroplasticidad y dolor postoperatorio

Está demostrado que al producirse la injuria quirúrgica se produce daño tisular y también corte y sección de nervios (2).

Se ha avanzado mucho en la investigación del fenómeno de dolor agudo postoperatorio y se ha demostrado que es un fenómeno

\* (1) Médico Anestesiólogo Profesor Asociado de Anestesiología, Universidad de Valparaíso, Jefe Intermedio Quirúrgico Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile  
(2) Médico Anestesiólogo, Unidad de Dolor, Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile



Figura 1

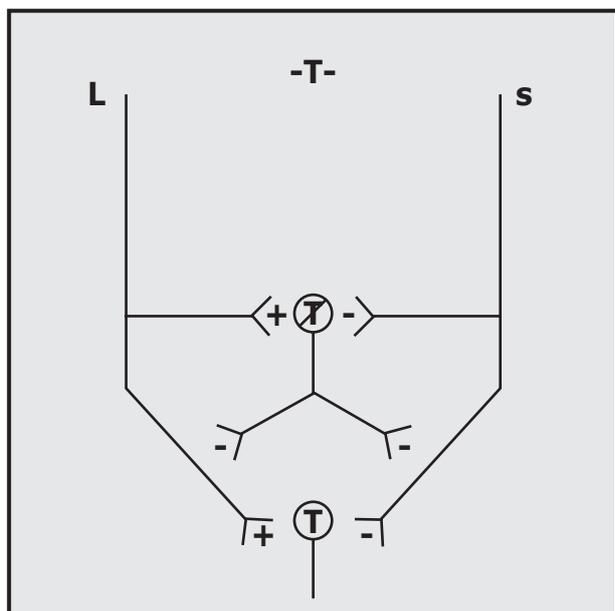


Figura 2

único donde participa tanto dolor somático, visceral y neuropático. El principal objetivo del conocimiento y tratamiento del dolor agudo postoperatorio es el alivio del dolor con mínimos efectos adversos asociados a analgésicos. Otro objetivo también muy importante es disminuir la incidencia de cronificación del dolor

agudo postoperatorio. De ahí la importancia de conocer los fenómenos plásticos que se desencadenan luego del daño tisular y nervioso producido por la incisión quirúrgica (3). Se define plasticidad como la capacidad de un sistema de ser moldeado. En neurociencia, el término plasticidad se utiliza para denominar a una serie de fenómenos dinámicos de la anatomía y función que ocurren en el sistema nervioso como resultado de una injuria. La plasticidad neuronal representa un aspecto clave en la percepción del dolor, pero a su vez el dolor postoperatorio es una manifestación de esta modificabilidad neuronal. La médula espinal cumple un rol central en la plasticidad, determinando el nivel de dolor experimentado. Esto se debe a que es en este lugar donde se integran las aferencias de los nociceptores periféricos con las señales inhibitoria suprasegmentarias que provienen de la corteza, tálamo e hipotálamo.

La neuroplasticidad postoperatoria (4) ocurre no sólo en las vías nerviosas dañadas, sino que también en las vías no dañadas, tanto de la periferia como del sistema nervioso central, como parte de un fenómeno reorganizacional compensatorio. Se produce muerte neuronal, degeneración de axones terminales o atrofia; o bien aparecen nuevos axones terminales y nuevas conexiones estructurales entre las células y sus sinapsis.

En el dolor postoperatorio va ocurriendo un aumento dinámico de la excitabilidad debido a cambios locales en la médula espinal y a respuestas facilitadoras dependientes del cerebro. Este fenómeno se conoce como sensibilización central. Por otra parte a nivel periférico también se produce un fenómeno de sensibilización que se caracteriza por una disminución del umbral de los nociceptores, generando más dolor en el sitio de la injuria quirúrgica (5). Clínicamente, esto se traduce en una respuesta aumentada y exagerada a un estímulo doloroso, caracterizado por alodinia e hiperalgesia (6).

### Mecanismos de Neuroplasticidad postoperatoria Activación, Modulación, Modificación

Luego de la injuria quirúrgica van sucediendo modificaciones a nivel periférico, de la médula espinal y del cerebro. En estos tres niveles se generan fenómenos de activación, modulación y modificación.

La activación es un fenómeno fisiológico rápido y reversible en que se producen cambios en la actividad neuronal espontánea, se expanden los campos receptivos con aumento de respuesta, activación de neuronas silentes y sumación anormal a nivel periférico y central.

En la corteza cerebral, tálamo e hipotálamo se activan las vías descendentes facilitadoras que se proyectan a la médula espinal. Luego se desencadena el fenómeno de modulación, que es un fenómeno más lento, pero también reversible. A nivel periférico, se produce la fosforilación de los receptores y de los canales iónicos, generando fenómenos de sensibilización periférica; se activarán, por ejemplo, algunos canales de sodio como los SNS/PN3.

A nivel central se produce activación de receptores de aminoácidos

excitatorios (NMDA, AMPA) y canales de calcio. Estos últimos, de actividad lenta estarían ubicados tanto a nivel sináptico como presináptico y cumplirían un rol importante en el fenómeno de sensibilización central.

Finalmente, los fenómenos de modificación son considerados como la base del dolor postoperatorio crónico patológico. Aquí se altera la regulación y la conexión entre las células y ocurren fenómenos de muerte celular.

En la periferia, los nociceptores expresan genes nuevos que alteran el crecimiento e inducen cambios fenotípicos de las fibras C, como transformación a fibras A $\beta$  e incluso muerte celular. A nivel de la médula espinal, la modificación de la transcripción genética produce la facilitación de las sinapsis excitatorias por la pérdida del control inhibitorio descendente; lo que es producido por una alteración en la función o por la muerte de las neuronas inhibitorias.

Neuroplasticidad postoperatoria a nivel de la médula espinal Durante muchos años, el asta dorsal de la médula espinal fue considerada una estación de relevo. En la actualidad se estudia la gran cantidad de circuitos y los fenómenos bioquímicos complejos que aquí se establecen. Especial mención merecen, entonces, los fenómenos que ocurren a este nivel, ya que es aquí donde se ha generado mayor investigación y desarrollo en la comprensión de la fisiopatología del dolor agudo postoperatorio. Es en este lugar donde la transmisión del impulso nociceptivo recibe un procesamiento de alto grado (7).

En 1952 Rexed propuso la clasificación anatómica de la sustancia gris de la médula espinal en 10 láminas. Estas láminas se organizan en columnas a lo largo de toda la médula espinal. Se designa a cada lámina con un número romano del I al X. Las láminas I al VI se encuentran en el asta dorsal. Las láminas VII - IX se localizan en el asta ventral y la lámina X rodea el canal central (periependimaria).

La lámina I corresponde a la zona marginal, que es una fina capa de células formada por distintos tipos. El tipo más estudiado son las grandes células de Waldeyer, cuyas dendritas se distribuyen tangencialmente a lo largo de la superficie del asta dorsal. Muchas neuronas de la lámina I tienen axones que se proyectan a sitios supraespinales (tálamo, cerebelo, tronco cerebral). No está del todo claro cuál es la función de estas proyecciones. La lámina II corresponde a la sustancia gelatinosa que se compone de pequeñas neuronas densamente compactadas. Se orientan en forma radial y reciben aferencias primarias de fibras no mielinizadas finas y se considera que cumplen un rol central y fundamental en el fenómeno de neuroplasticidad, activando, modulando y modificando a diferente nivel celular. La lámina III forma una banda que atraviesa el asta dorsal. Las neuronas se encuentran menos compactadas que las de la sustancia gelatinosa y se orientan verticalmente.

La lámina IV es una lámina gruesa compuesta de un grupo muy heterogéneo de neuronas.

Las láminas III y IV reciben aferencias de fibras mayores propioceptivas y esta interrelación entre diferentes neuronas explica por ejemplo la teoría de la compuerta antes mencionada.

Las láminas V y VI forman la base del asta dorsal y tienen una mezcla de neuronas que están involucradas en funciones propioceptivas y también en funciones suprasegmentarias.

### Neuronas del asta posterior

Basándose en las proyecciones de sus axones las neuronas del asta posterior se dividen en tres clases:

- neuronas de proyección: transfieren información desde la médula hacia el cerebro, donde se integraran respuestas como aprendizaje, percepción, conducta y emoción frente al dolor. Estas neuronas de proyección también son responsables de la activación de las vías descendentes del dolor.
- neuronas propioespinales: transfieren estímulos desde un segmento a otro. No se conoce todavía bien el objetivo de esta transmisión.
- interneuronas locales: estas neuronas tienen axones cortos y generan tanto respuestas excitatorias como inhibitorias. Las neuronas inhibitorias contienen GABA y glicina como neurotransmisores.

Funcionalmente existen dos grupos principales de células en el asta posterior:

- nociceptivas específicas: estas sólo responden a estímulos de dolor
- multirreceptivas o de amplio rango dinámico (Wide Dynamic Range): estas neuronas son activadas por una cantidad muy disímil de estímulos, de diferente tipo e intensidad. Pueden responder en forma preferencial o indiscriminada a diferentes estímulos, no necesariamente dolorosos.

### Microglia ¿Cumple un rol importante en el dolor postoperatorio?

Toda la investigación durante estos últimos años estuvo enfocada a entender la función de las neuronas (8). Sin embargo se ha demostrado que la microglia que se pensaba cumplía sólo funciones de sostén y nutritivas cumple un rol fundamental en la neuroplasticidad luego de daño nervioso periférico. Existe importante evidencia que ha demostrado que la hiperalgesia y la alodinia se explicarían por activación de células microgliales. En reposo las células microgliales tienen forma ramificada, una vez activadas tienen forma ameboidea. Una vez activadas adquieren funciones fagocíticas y liberan sustancias como citoquinas con actividad activadora o inhibitoria. La activación de la microglia también podría relacionarse con las conductas dolorosas.

### Neurotransmisores en el asta dorsal de la médula espinal

También se ha generado una cantidad importante de investigación en cuanto a los neuropéptidos que participan en la transmisión del dolor. Es aquí donde se espera obtener sustancias que puedan ser inhibidas o antagonizadas para así optimizar los tratamientos

farmacológicos actuales.

Diferentes neuropéptidos están contenidos dentro de las neuronas aferentes primarias como:

- Sustancia P
- Neuroquinina A
- Colecistoquinina
- Péptido relacionado con el gen de colecistoquinina (CGRP)
- Dinorfina, encefalina, galanina

Las evidencias han demostrado un rol importante de la sustancia P como neuropéptido nociceptivo a este nivel. En general, se postula que los neuropéptidos median la transmisión lenta del dolor. También se han identificado aminoácidos excitatorios como glutamato y aspartato: estos estarían involucrados preferentemente en la transmisión rápida del dolor.

Separar los neuropéptidos de los aminoácidos excitatorios es bastante artificial, ya que se han demostrado interacciones entre ambos sistemas. De hecho, la sustancia P y el glutamato se liberan juntos en el ganglio de la raíz dorsal y en las terminaciones centrales de las fibras aferentes primarias frente a un estímulo nociceptivo. Está demostrado que la administración de antagonistas de glutamato o de sustancia P produce analgesia. Con esta gran cantidad de sustancias involucradas se ha intentado también estudiar los receptores donde actúan y los fenómenos de modulación involucrados.

A nivel del asta posterior de la médula espinal la transmisión puede ser modulada:

- Inhibiendo la liberación de neurotransmisores.
- Inhibiendo la activación de neuronas de segundo orden.
- Modulación descendente inhibitoria desde sitios supraespinales.

### Fenómeno de wind-up

El fenómeno facilitador de wind-up es una actividad homosináptica de neuroplasticidad, donde sólo las sinapsis activadas tendrán cambios. Se manifiesta sólo ante la presencia de estímulos y desaparece cuando este termina. En el contexto del perioperatorio los estímulos son repetidos, cada vez que el cirujano provoca injuria en un tejido va generando transmisión nociceptiva.

El fenómeno de wind-up se caracteriza justamente por un aumento del potencial de acción luego de estímulos de baja frecuencia repetidos desde fibras C o nociceptores. Estas descargas repetidas hacen que se liberen en forma simultánea glutamato, sustancia P y CGRP. Estas sustancias van a activar a la proteína G de receptores postsinápticos, desencadenando fenómenos de sumación temporal (9). Esto impedirá que los iones magnesio supriman los receptores NMDA, por el contrario, se activan una gran cantidad de éstos, generando una respuesta facilitadora. Esta depolarización sostenida recluta también canales de calcio dependientes de voltaje.

Entonces, en el fenómeno de wind-up la activación los receptores de NMDA y de los canales de calcio cumplen un rol central en la respuesta facilitadora postoperatoria (10). Esto ha abierto grandes expectativas en cuanto a la investigación en dolor agudo postoperatorio de inhibidores de NMDA como ketamina y fármacos que bloquean corrientes de calcio como la gabapentina y la pregabalina.

### Pérdida de la inhibición

Igual de importante que la activación de los mecanismos de transmisión del dolor, es la pérdida de inhibición de éstos. Diferentes mecanismos son responsables de este fenómeno:

- Disminución de descargas sinápticas.
- Disminución de descargas a interneuronas inhibitorias.
- Pérdida de actividad o muerte de interneuronas inhibitorias.

La actividad inhibitoria se desencadena por la activación de receptores NMDA y así un aumento del Calcio postsináptico. Este mecanismo se repite a nivel de la médula espinal, del hipocampo y del tálamo. También estarían involucrados receptores AMPA. Una vez producida la injuria quirúrgica, se iría perdiendo gradualmente esta actividad inhibitoria, particularmente la actividad mediada por GABA, facilitándose así la respuesta dolorosa y sería un mecanismo más que permitiría la sensibilización central (11).

En conclusión, la injuria quirúrgica desencadena una respuesta dolorosa. En esta respuesta se producen importantes cambios neuronales, conocidos como neuroplasticidad. Se ha avanzado mucho en el conocimiento de las sustancias y los procesos involucrados en el fenómeno de neuroplasticidad postoperatoria, pero sin duda aún queda mucho por investigar y descubrir.

#### Correspondencia

Dra. María Carolina Cabrera Schulmeyer  
Fernández Mira 796, Las Condes  
Tel: 09 8736549  
Carol218@vtr.net

## Referencias Bibliográficas:

1. Lubian López M, Romero Cotelo J. Tratamiento del dolor en Atención Primaria. Control Domiciliario. Relación entre Atención Primaria y Unidades del Dolor. En: Torres LM eds. Medicina del Dolor. Masson S.A. Barcelona 1997: 41-51.
2. González Svatetz CA, San José Llangueras S. Epidemiología y grupos de riesgo en Atención Primaria. En Martín Zurro A, Cano Pérez JF eds. Manual de Atención Primaria (2ª ed). Edic. Doyma. Barcelona 1989:123-137.
3. Buitrago F, Mendoza-Espejo R. La visita domiciliaria en el quehacer del médico de familia. Atención Primaria 1995;5: 271-272.
4. Grande S. Tratamiento del dolor crónico en atención primaria, ¿utopía o realidad?. IV Congreso de la Sociedad Española del Dolor. Málaga, 6-9 Octubre 1999
5. Billings JA, Block S. Palliative care in undergraduate medical education: status report and future directions. JAMA. 1997;278:733-8.
6. Field MJ, Cassel CK. Approaching Death: Improving Care at the End of Life. Institute of Medicine Report. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
7. Sullivan AM, Lakoma MD, Block SD. The status of medical education in end-of-life care: a national report. J Gen Intern Med. 2003;18:685-95.
8. Charlton R, Ford E. Education need is in palliative care. Fam Pract. 1995;12:70-4.
9. Doyle D, Hanks GW, MacDonald N. Introduction. En: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford UK:Oxford University Press 1999; 3-11.
10. Vial C, Paula, Ibañez L, Patricio, Umana V, Alfredo et al. Autoevaluación sobre formación en medicina paliativa en una cohorte de residentes. Rev. méd. Chile. 2004;132(4):445-452.
11. Kim S, Farber S, Kolko BE, Kim W, Ellsbury KE, Greer T. Faculty and student participation in online discussions of palliative care scenarios. Fam Med. 2006 Jul-Aug;38(7):494-9
12. Arnold R. The challenges of integrating palliative care into postgraduate training. Innovations in end of life Care 2002; 4: www.edc.Org/lastacts. Acceso agosto, 2007.
13. Scott JF, Macdonald N, Mount BM BM. Palliative medicine education. En: Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd ed., New York, Oxford University Press, 1999; 1169-99.
14. Stjernsward J, Pampallona S. Palliative Medicine. A global perspective. En: Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd ed., New York, Oxford University Press 1999; 1227-45.
15. Torke AM, Quest TE, Kinlaw K, Eley JW, Branch WT Jr. A workshop to teach medical students communication skills and clinical knowledge about end-of-life care. J Gen Intern Med. 2004 May;19(5 Pt 2):540-4.
16. Block SD, Bernier GM, Crawley LM, Farber S, Kuhl D, Nelson W, O'Donnell J, Sandy L, Ury W. Incorporating palliative care into primary care education. National Consensus Conference on Medical Education for Care Near the End of Life. J Gen Intern Med. 1998 Nov;13(11):768-73.
17. Forbes HJ, Fitzsimmons V. Education: the key for holistic interdisciplinary collaboration. Holis Nurs Pract 1993;7(4):1-10.
18. Perkins J, Tryssenaar J. Making interdisciplinary education effective for rehabilitation students. J Allied Health 1994;23(3):133-41.
19. Rico MA. Palliative care in Chile. Eur J Pall Care 1997;4:138-9.
20. Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Causas de Mortalidad, 1998. <http://minal.cl>. Acceso agosto, 2007.
21. Guía Clínica: "Alivio del Dolor por Cáncer Avanzado y Cuidados Paliativos". 2005. Minsal.
22. Tapia P, Orstein C, Muñoz A, Contador R, Letelier C, Montenegro M. Medicina Paliativa. Rev. Hosp. Cli.Uchile. 2002;13(2):97-103
23. Muriel C, Madrid JL. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Madrid: ELA, 1995. p. 175-81.
24. Mc Quay H, Moore A, Justins D. Treating acute pain in hospital. Br Med J 1997; 314: 1531-5.
25. Loeser JD, Madrid Arias JL, Torres Morera LM. Sociedades de estudio del dolor. Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). Sociedad Española del Dolor (SED). En: Torres LM eds. Medicina del Dolor. Masson S.A. Barcelona 1997:3-6.
26. Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria de Salud. In Martín Zurro A, Cano Pérez JF eds. Manual de Atención Primaria. De. Doyma. Barcelona 1989:3-11