

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO DE ANESTESIOLOGIA Y RECUPERACIÓN



“Eficacia clínica de coadyuvantes farmacológicos y no farmacológicos como estrategias terapéuticas para la analgesia postoperatoria mediante anestesia y/o analgesia regional periférica perineural ecoguiada para miembro superior e inferior”.

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación

Dr. Enrique Pacheco Ovarés

Agradecimientos

Primeramente, agradecer a Dios por permitirme llegar hasta este punto, a pesar de las adversidades, en segundo lugar al apoyo incondicional de mi familia y para todos aquellos que creyeron en mí y en este proyecto.

Al importante y fundamental apoyo durante este proceso de la Dra. Rosa Fonseca y del Dr. Ricardo Aguilar que fueron fuerza vital para finalizar esta investigación.

Agradecer a la Universidad de Costa Rica por permitirle a un niño que desde pequeño soñó ser médico especialista, el día de hoy le permite acercarse a esa meta de convertirme en médico anesthesiologo

Dedicatoria

...Al apoyo incondicional de mi madre y hermana, Flor y Laura.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

Hoja de Aprobación del Comité Asesor

PPEM

Programa de Posgrado en
Especialidades Médicas

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.

Dr. Carlos Araya Fonseca

Médico Asistente Especialista en Medicina Interna

Director del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Dra. Rosa Fonseca Madrigal

Médica Asistente Especialista en Anestesiología y Recuperación

Tutora de la investigación o representante

Dr. Ricardo Antonio Aguilar Ureña

Médico Asistente Especialista en Anestesiología y Recuperación

Lector de la investigación o representante

Dr. Enrique Pacheco Ovares

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Enrique Pacheco Ovarés _____, con cédula de identidad. _____ 1-14620388 _____, en mi condición de autor del TFG titulado "Eficacia clínica de coadyuvantes farmacológicos y no farmacológicos como estrategias terapéuticas para la analgesia postoperatoria mediante anestesia y/o analgesia regional periférica perineural ecoguiada para miembro superior e inferior."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitaliza y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFGa través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI. NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Enrique Pacheco Ovarés. _____

Número de Carné: A84700. _____ Número de cédula: 1-14620388 _____

Correo Electrónico: cripacheco_17@hotmail.com _____

Fecha: 12/12/2024 _____ Número de teléfono: 89933288 _____

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Rosa Fonseca Madrigal. _____

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su impoetancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

CARTA DE TUTORA

Sábado 14 de diciembre, 2024

Señores,
Comité de Trabajos Finales de Graduación (CTFG) de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica
Presente

Yo, Dra. Rosa Fonseca Madrigal, portadora de la cédula 1-1055-0204, Médico Asistente Especialista en Anestesiología y Recuperación, tutora del estudiante Enrique Pacheco Ovares, portador de la cédula 1-1462-0388 en el Trabajo Final de Graduación cuyo título es: *“Eficacia clínica de coadyuvantes farmacológicos y no farmacológicos como estrategias terapéuticas para la analgesia postoperatoria mediante anestesia regional periférica perineural ecoguiada de miembro superior e inferior”*, hago constar que realicé la revisión del avance final de este trabajo y estoy de acuerdo con su contenido.

ROSA
FONSECA
MADRIGAL
(FIRMA)



Firmado digitalmente por
ROSA FONSECA
MADRIGAL (FIRMA)
Fecha: 2024.12.16
11:26:18 -06'00'


Dra. Rosa Fonseca Madrigal
Tutora del Trabajo Final de Graduación

CARTA DE LECTOR

Sábado 14 de diciembre, 2024

Señores,
Comité de Trabajos Finales de Graduación (CTFG) de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica
Presente

Yo, Dr. Ricardo Antonio Aguilar Ureña, portador de la cédula 1-0719-0034, Médico Asistente Especialista en Anestesiología y Recuperación, lector del estudiante Enrique Pacheco Ovares, portador de la cédula 1-1462-0388 en el Trabajo Final de Graduación cuyo título es: *"Eficacia clínica de coadyuvantes farmacológicos y no farmacológicos como estrategias terapéuticas para la analgesia postoperatoria mediante anestesia regional periférica perineural ecoguiada de miembro superior e inferior"*, hago constar que realicé la revisión del avance final de este trabajo y estoy de acuerdo con su contenido.



Dr. Ricardo Antonio Aguilar Ureña
Lector del Trabajo Final de Graduación

San José, 15 de diciembre de 2024

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

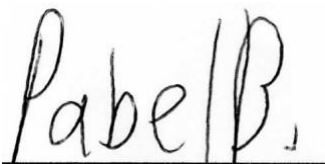
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Eficacia clínica de coadyuvantes farmacológicos y no farmacológicos como estrategias terapéuticas para la analgesia postoperatoria mediante anestesia y/o analgesia regional periférica perineural ecoguiada para miembro superior e inferior”, elaborado por el estudiante Enrique Pacheco Ovares, para optar por el grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colypro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

Resumen

En la actualidad, existe un interés en crecimiento sobre técnicas efectivas que ayuden a prolongar la duración efectiva de la analgesia o anestesia regional, en diferentes tipos de procedimientos. Este interés ha implicado el estudio de fármacos como la dexametasona, la triamcinolona, la dexmedetomidina y la buprenorfina con mayor evidencia, en relación a otros medicamentos cuyos resultados han sido inconcluyentes o no reproducibles.

En el presente estudio se evidencia que en diferente proporción cada uno de los fármacos supra citados presentan prolongación en la duración del bloqueo regional, pero sus particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas generan un perfil variado que debe ser adaptado a cada tipo de paciente, considerando sus comorbilidades. Aunado a esto, se han empleado técnicas no farmacológicas que buscan ser una herramienta opcional al uso de fármacos, o bien actuar como coadyuvantes en la terapéutica asociada a fármacos con relativas diferencias en cuanto a efectividad y riesgo-beneficio entre sí. Al final, el manejo regional ecoguiado del dolor postoperatorio será determinado por las destrezas y familiaridad del anestesiólogo tanto con la técnica como con el fármaco y también dependerá del tipo de procedimiento y de las comorbilidades y características particulares de cada paciente.

La complejidad de las implicaciones tanto locales como sistémicas de los fármacos conforman una limitante importante a considerar, pero siempre dando prioridad a la optimización de la analgesia postoperatoria de nuestros pacientes y de su experiencia global con el acto anestésico.

Palabras clave: coadyuvante farmacológico, anestesia regional, coadyuvantes no farmacológicos, dolor agudo, estado postoperatorio

Summary

Currently, there is a growing interest in effective techniques that might help in prolonging the effective duration of regional analgesia or anesthesia in different types of procedures. This interest has involved the study of drugs such as dexamethasone, triamcinolone, dexmedetomidine and buprenorphine with greater evidence, in relation to other medications whose results have been inconclusive or not reproducible.

The present study shows that in different proportions each of the above-mentioned drugs present different prolongation in the duration of the regional block, but their pharmacokinetic and pharmacodynamic particularities generate a varied profile that must be adapted to each type of patient, considering their comorbidities. In addition to this, non-pharmacological techniques have been used seeking to be an optional tool to the use of drugs, or to act as adjuvants in the therapy associated with drugs with relative differences in terms of effectiveness and risk-benefit between them. Ultimately, ultrasound-guided regional management of postoperative pain will be determined by the anesthesiologist's skills and familiarity with both the technique and the drug and will also depend on the type of procedure and the comorbidities and particular characteristics of each patient.

The complexity of the local and systemic implications of the drugs constitutes an important limitation to consider, but always giving priority to the optimization of the postoperative analgesia of our patients and their overall experience with the anesthetic act.

Keywords: pharmacological adjuvant, regional anesthesia, non-pharmacological adjuvants, acute pain, postoperative state

Tabla de contenidos

Agradecimientos	ii
Dedicatoria	iii
Resumen	ix
Summary	x
Índice de Tablas	xiv
Indice de Figuras	xiv
Abreviaturas/acronimos.....	xv
1. Justificación.....	2
1.1. Pregunta de investigación o hipótesis.....	7
1.2. Objetivos de la investigación.	7
1.2.1. Objetivo General.....	7
1.2.2. Objetivos Específicos	7
2. Marco Metodológico.....	9
2.1. Paradigma.....	9
2.2. Enfoque.....	9
2.3. Tipo de Investigación.....	9
2.4. Población/participantes.....	9
2.5. Criterios de inclusión y de exclusión	9
2.5.1. Criterios de Inclusión	9
2.5.2. Criterios de exclusión	9
2.6. Fuentes de información	9
2.7. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos	10
2.8. Procedimiento de recolección de información	10
3. Marco Teórico de la Investigación	12
3.1. Bases Estructurales y Anatomía del Dolor.....	12
3.1.1. Introducción al dolor.	12
3.1.2. Clasificación de los receptores nociceptivos.	14
3.1.3. Fibras nerviosas del dolor	17
3.2. Anatomía Sistema Nervioso Central	18
3.2.1. Estructuras a nivel medular.....	18
3.2.1.1. Asta posterior de la médula espinal	19

3.2.1.2.	Vías ascendentes nociceptivas.....	21
3.2.2.	Estructuras Supraespinales	24
3.2.2.1.	Tálamo y Corteza Cerebral	26
3.2.2.2.	Sistema Límbico	27
3.3.	Bases Neuroanatómicas de la Modulación del Dolor	28
3.3.1.	Control a Nivel Medular	29
3.3.2.	Control a Nivel Supraespinal.....	29
3.4.	Anatomía Sistema Nervioso Periférico.....	31
3.4.1.	Estructura del Nervio Periférico	31
3.4.2.	Histología del Nervio Periférico	34
3.4.3.	Anatomía de los Plexos y Nervios Periféricos	38
3.4.3.1.1.	Plexo Cervical Superficial.....	38
3.4.3.1.2.	Plexo Braquial.....	40
3.4.3.2.1.	Plexo Lumbosacro	43
3.5.	Fisiología Neuronal.....	45
3.5.1.	Generalidades Fisiología Celular	45
3.5.2.	Excitabilidad Eléctrica y Potenciales de Acción.....	46
3.5.3.	Conducción nerviosa y Potenciales de acción	48
3.5.4.	Conformación del canal Nav	50
3.5.5.	Transmisión del Dolor.....	51
3.5.6.	Nociceptores y Mecanismos periféricos de la nocicepción	53
3.5.7.	Relación entre nocicepción e inflamación.....	58
3.5.8.	Mecanismos espinales de la nocicepción.....	60
3.5.9.	Mecanismos cerebrales involucrados en el sistema nociceptivo y vegetativo	63
3.5.10.	Mecanismos Centrales y Modulación del dolor	64
3.6.	Clasificación del dolor	67
3.6.1.	Tipos de Dolor según Duración.....	68
3.6.2.	Tipos de Dolor según Fisiopatología.....	71
3.6.3.	Tipos de Dolor según Etiología	76
3.7.	Ecografía y Equipo para Anestesia Regional.....	77
3.7.1.	Ecografía.....	77
3.8.	Equipo y área para Anestesia Regional	82

3.8.1.	Equipo para inducción de Anestesia Regional	82
3.9.	Fármacos anestésicos locales y coadyuvantes	85
3.9.1.	Anestésicos Locales.....	85
3.9.2.	Analgésicos Opioides.....	101
3.9.3.	Agonistas alfa2	109
3.9.4.	Corticoesteroides.....	111
3.9.5.	Antagonistas Receptor N-Metil – D-Aspartato (NMDA).....	119
3.10.	Coadyuvantes no farmacológicos.....	122
3.10.1.	Tratamiento con Neurotoxinas	122
3.10.2.	Dispositivo Buzzy ®.....	124
3.10.3.	Cryo/Cuff (Mango Frío).....	125
3.10.4.	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS).....	125
3.10.5.	Crioanalgesia.....	127
4.	Presentación y análisis de datos	128
4.1.	Dexametasona.....	130
4.2.	Triamcinolona.	137
4.3.	Dexmedetomidina.....	138
4.4.	Buprenorfina.....	143
5.	Conclusiones Preliminares	147
6.	Ficha Técnica	148
7.	Bibliografía.....	149

Índice de Tablas

Tabla 1. Tipos de Nociceptores.	15
Tabla 2. Láminas de Rexed.	21
Tabla 3. Canales de sodio regulados por voltaje. SNC: sistema nervioso central, GRD: ganglio de la raíz dorsal.	47
Tabla 4. Clasificación de las fibras nerviosas	53
Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales usados en clínica	88
Tabla 6. Potencialidades relativas y dosis equivalentes de corticoesteroides representativos.	112

Índice de Figuras

Figura 1. Vías anatómicas del dolor.....	20
Figura 2. Transmisión de las señales de dolor rápido agudo y lento crónico hacia la médula espinal y a través de esta hacia el cerebro.	22
Figura 3. Transporte axonal a lo largo de los microtúbulos por la dineína y la kinesina.	34
Figura 4. Plexo Cervical.	40
Figura 5. Plexo braquial. Esquema que muestra las diferentes partes del plexo.	41
Figura 6. Plexo Lumbar.	44
Figura 7. Interacción entre las ondas ultrasonográficas a través de un medio difícil de pasar.	80
Figura 8. Tipos de transductores empleados en Ultrasonografía.	82
Figura 9. Clasificación de los opioides de acuerdo con su estructura.	102

Abreviaturas/acronimos

5-HT: 5- hidroxitriptamina

AC: adenilato ciclasa

ACTH: hormona adrenocorticotrópica

ADN: ácido desoxirribonucleico

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

AP-1: proteína activadora 1

AR : anestesia regional

ARN: ácido ribonucleico

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología

ASIC: canal iónico sensible al ácido

ATP: trifosfato de adenosina

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

C: cervical

CBF: flujo sanguíneo cerebral

CBG: proteína unida a glucocorticoides

CCA: corteza cingulada anterior

CGRP: péptido relacionado al gen de la calcitonina

CNG: corriente catiónica intracelular

CO₂: dióxido de carbono

COX: ciclo-oxigenasa

CRF: factor liberador de corticotropina

CRH: hormona liberadora de corticotropinas

CTZ: zona quimiorreceptora gatillo

CYP: citocromo

D: dominio

D₂: receptor dopaminérgico tipo 2

DN4: douleur neuropathique en 4 questions

DOR: receptor opioide delta

DSM-V-TR: manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales 5 edición con revisión de texto

ECA: estudio control aleatorizado

EEG: electroencefalograma

FDA: Food and Drug Administration

fMRI: resonancia magnética funcional

G: gauge

GABA: ácido-gamma-aminobutírico

GC: glucocorticoide

GDNF: factor neurotrófico derivado de células gliales

GIRK: canales de potasio rectificadores internos acoplados a proteínas G

GPCR: receptores acoplados a proteínas G

GR: receptor glucocorticoide

GRD: ganglio de la raíz dorsal

GRE: elemento de respuesta para glucocorticoides

GTP: guanosín trifosfato

HCN2: nucleótidos cíclicos

Hz: Hertz

IASP: Asociación Internacional para el estudio del Dolor

IASP: international association of study of pain

ICP: presión intracraneal

IgE: inmunoglobulina tipo E

IgG: inmunoglobulina tipo G

Ih: corriente H

IL: interleucina

IM: intramuscular

IV: intravenoso

K: potasio

L: lumbar

LANSS: Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs

LC: locus coeruleus

LCR: líquido cefalorraquídeo
LOM: lista oficial de medicamentos
MAP-1: microtubule-activated ATPase protein type 1
MOR: receptor opioide miu
MRV: médula rostral ventromedial
N: nervio
NA: noradrenalina
Na: sodio
Nav: canal de sodio regulado por voltaje
NDR: núcleo dorsal del rafe
Neo-SXT: Neo-Saxotoxina
NF-kB: factor nuclear kappa B
NGF: neurogen growth factor
NK-A: neurocinina tipo A
NMDA: receptor N-metil-D-Aspartato
NMR: núcleo magno del rafe
NOP: receptor opioide nociceptivo
NOS2: oxido nítrico sintasa tipo 2
NPGC: núcleo paragigantocelular reticular dorsal y lateral
NPY: neuropéptido Y
NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios
P: pain
P1: purinérgico tipo 1
PABA: ácido para-amino benzoico
PAG: sustancia gris periacueductal
Pao2: Presión arterial de oxígeno
PCA: analgesia controlada por paciente
PET: tomografía por emisión de positrones
PETCO2: presión parcial de dióxido de carbono exhalado
PGE2: prostaglandina tipo E2
Pka: constante de disociación ácida

PKA: protein kinasa A
PKC: protein kinasa C
PLC: fosfolipasa C
PMP-22: peripheral myelin protein 22
PMR: potencial de membrana en reposo
POMC: proopiomelanocortina
PVN: núcleo paraventricular
REM: rapid eye movement
RET: tirosin kinasa receptora de ligandos del GDNF
S: sitio
SGPA: sustancia gris periacueductal
Sm: núcleo medio
SNC: Sistema nervioso central
SNP: sistema nervioso periférico
SPA: estimulación productora de analgesia
T: tóraxico
TAP: plano transversal abdominal
TENS: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea
TNF: factor de necrosis tumoral
TrK: receptor tirosin kinasa
TRPA1: receptor potencial transitorio ankirina 1
TRPM8: receptor potencial transitorio moderado tipo 8
TRPV1: receptor ionotrópico vaniloide no selectivo
TRVP: receptor con potencial transitorio
TTX: tetrodotoxina
TXA2: tromboxano A2
VD: volumen de distribución
VPL: núcleo ventral posterolateral

1. Justificación

La anestesia general conlleva, por su naturaleza, una serie de intervenciones que suponen un riesgo de complicaciones como lo son la relajación muscular, la depresión de reflejos protectores como en la vía aérea, la disminución del estado de conciencia y alteración de la homeostasis y del estado hemodinámico.

A pesar de lo anterior, la incidencia de complicaciones relacionadas a la anestesia general se mantiene relativamente bajo en la población sana, y existen elementos externos a su naturaleza, que inciden en la aparición de eventos adversos tanto perioperatorios como postoperatorios, como la duración del procedimiento quirúrgico tal cual lo demostraron varios estudios. (García. P; 2017)

En el análisis de la duración de la anestesia se mostró que para cada hora más que se prolonga ésta, la probabilidad de que se suscitara una complicación aumentaba 11.1% con $p=0038$; (Schwartzman. P; 2014), de manera que las cirugías más prolongadas que lógicamente demandan mayor tiempo de anestesia general, son las más propensas a presentar estos eventos.

De acuerdo a Bertucci et al, las complicaciones que ocurren durante el periodo postoperatorio, son un indicador global fundamental de calidad en la asistencia anestésica en cada centro hospitalario; y que, por lo tanto, el análisis de estas complicaciones debe estar dirigidas a modificar pautas o conductas que permitan un mejor resultado anestésico-quirúrgico. Esta conducta debe imperar en todos los centros de asistencia sanitaria y se debe hacer parte de la cultura institucional el realizar retroalimentación asertiva que permita consolidar una excelencia asistencial. (Bertucci. S, et al;2017)

Se ha intentado identificar los principales aspectos que inciden directamente en el riesgo de complicaciones anestésicas durante y posterior a un procedimiento quirúrgico, sobre este tema la Asociación Médica Estadounidense ha identificado que “los siguientes elementos como los más comunes: edad, estado de salud,

antecedentes personales patológicos, gravedad de la enfermedad, técnica anestésica empleada, tipo de acto quirúrgico realizado y tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o terapias”. (Stanford Children's Health, 2017)

Cobra importante relevancia la técnica anestésica como factor de riesgo, y sobre estos elementos nos ocupa el tema a desarrollar en este trabajo de investigación, en el entendido de que, el optar por otras estrategias anestésicas va a tener una repercusión importante en la incidencia de complicaciones peri y postoperatorias.

Se genera entonces, un creciente interés, por estrategias como la anestesia regional y como ésta, ha mejorado mucho la práctica anestésica no solamente aportando un importante factor protector para el paciente sino que, también al anestesiólogo le permite brindar un servicio de calidad, que garantice una mayor seguridad para el paciente y le permita un excelente manejo del dolor postoperatorio a la vez que, no lo expone a las potenciales complicaciones de la anestesia general y las implicaciones médico-legales. A la vez, que se ha consolidado como un campo con un gran potencial en investigación para la optimización de resultados en los pacientes.

No es motivo de sorpresa, que la anestesia regional (AR) haya ganado notable popularidad en los últimos 15 años alrededor del mundo, esto sumado aún más con el valor de seguridad agregado que el uso del ultrasonido le ha dado a esta práctica. Un mejor control del dolor postoperatorio, la menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios y una menor estancia en las unidades de recuperación postoperatoria han sido elementos clave en este incremento en su popularidad. (Auroy et al, 2002; Brull, et al, 2007).

Sin embargo, los diferentes procedimientos en anestesia regional no se encuentran exentos de complicaciones, y estas van a depender del tipo de bloqueo regional por su región anatómica y estructuras adyacentes. Las neuropatías secundarias a la técnica regional se establecen como la principal complicación asociada, siendo las

del plexo braquial las más frecuentes. Las secuelas neurológicas secundarias a las técnicas regionales tienden a presentarse a las tres semanas posteriores a la técnica y la mayoría resuelve a los 6 meses siguientes. (Liguori. G.A, 2004)

Conforme crece nuestro entendimiento sobre la neurotransmisión del dolor desde los nervios periféricos y las fibras nociceptivas, hacia el Sistema Nervioso Central se ha dilucidado poco a poco un panorama emocionante, en donde se han logrado comprender muchos de los mecanismos y elementos implicados en las vías del dolor ha paulatinamente permitido la implementación de diferentes medicamentos incluyendo opioides (buprenorfina), antiinflamatorios no esteroides (AINES), α 2-agonistas, corticoesteroides como la dexametasona y triamcinolona y antagonistas N-metil-D-aspartasa (NMDA). Con sus respectivas variaciones se han abierto campo como herramientas útiles aplicables propiamente en el Sistema Nervioso Periférico. Es importante rescatar, que a la fecha ninguno ha demostrado neurotoxicidad a concentraciones clínicamente relevantes. (Williams. B.A, Hough. K.A et at, 2011)

En el presente estudio, se pretende realizar una revisión bibliográfica extensa pero concisa de las diferentes herramientas farmacológicas y no farmacológicas que permitan potenciar y mejorar la duración y la calidad del bloqueo regional como estrategia de anestesia y/o analgesia tanto peri como postoperatoria. En la actualidad aunado al empleo de anestésicos locales en la fórmula farmacológica, los fármacos previamente descritos han sido empleados y demostrado de forma variable en los diferentes estudios, una eficacia satisfactoria y reproducible, que han permitido expandir su uso en diferentes latitudes; sin embargo, esta heterogenicidad en los resultados de su eficacia como efectos adversos, han impulsado un debate intenso sobre la pertinencia de su uso concreto y que ameritan una revisión completa para esclarecer detalles sobre su seguridad y sobre su eficacia clínica.

Concretamente en esta revisión bibliográfica se hará un enfoque en el uso de coadyuvantes medicamentosos y no medicamentosos, que se han ido agregando a

los anestésicos locales como herramientas útiles dirigidas a diversas metas como para reducir el inicio del efecto farmacológico de los anestésicos, incrementando la duración, incrementando la intensidad del bloqueo o bien, disminuyendo la toxicidad farmacológica. En este contexto, se encuentra un interesante campo por investigar. Para mencionar algunos casos controversiales, se puede comentar sobre el bicarbonato de sodio, en donde en algunos estudios se ha hecho manifiesto su efecto acelerador en el inicio y calidad del bloqueo, pero esto no ha sido reproducible en otros estudios. (Bedder et al;1988, Quintana JJ et al; 1992)

De igual manera la adición de opioides como el fentanilo o la morfina no han demostrado tener un beneficio clínico claro (Fletcher et al;1994, Racz H et al;1991, Nishikawa et al;2000), no así el caso de la buprenorfina quien tiene estudios interesantes sobre su utilidad como coadyuvante y que se abarcará en esta investigación. Por otra parte, se cuenta con la dexametasona, donde se ha documentado su efecto en prolongar la duración del bloqueo cuando es agregado en una variedad de anestésicos locales para bloqueos de plexo braquial (Cummings et al, 2011;Parrington et al, 2010; Movafegh et al,2006), bloqueo de nervio ciático (Rahangdale et al,2014) y bloqueo de nervio safeno (Bjørn et al, 2017). Inclusive un metaanálisis de estudios randomizados reportaron que la dexametasona añadida a soluciones de anestésicos locales prolongaba el bloqueo de nervios periféricos con una diferencia media ponderada de 351 minutos, que con soluciones únicamente con anestésico local (Huynh et al, 2015).

De esta manera, el estudio abarcará la eficacia clínica de estos cuatro fármacos de forma concreta y puntual; dado que son éstos los que cuentan con mayor evidencia y en los cuales se ha acumulado mayor experiencia como fármacos coadyuvantes en la mejora de la eficacia de los anestésicos locales, dentro de los bloqueos regionales como estrategias de manejo del dolor postoperatorio, los cuales además de disminuir los efectos adversos y riesgos asociados a la anestesia general balanceada en múltiples dimensiones y sistemas fisiológicos, también se constituye

en una excelente herramienta para disminuir la exposición a opioides tanto por su poder adictivo como por su importante gama de efectos adversos asociados.

La comprensión sobre su eficacia clínica concreta, le permitirá a la institución implementar su uso como medicamento LOM al alcance del anestesiólogo, para permitir brindarle al paciente un manejo del dolor postoperatorio de calidad, donde se utilice la información más reciente disponible y se ponga a disposición del paciente y sus requerimientos para una analgesia óptima.

El tener una visión y un entendimiento más claro sobre la utilidad real y los potenciales efectos adversos asociados al uso de un fármaco en concreto permite, direccionar su uso concreto en aquellos casos donde la evidencia haya demostrado que sean de utilidad, ayudando a disminuir su consumo innecesario e injustificado en aquellos casos donde la evidencia sea no concluyente o incompleta. Ejemplo de lo anterior es el uso previo que se le daba a la epinefrina como el vasoconstrictor más común agregado a los bloqueos de nervios periféricos, típicamente a una concentración de 1:200,000 a 1:400,000 ya que, era empleado tanto para indicar captación vascular rápida (ej; durante inyección intravascular inadvertida del anestésico local) y para disminuir la absorción del anestésico local por los tejidos, sin embargo, se comenzó a documentar taquicardia e isquemia potencial en los nervios y otros tejidos donde el flujo sanguíneo se viese reducido en modelos animales. Debido a lo anterior su uso ha caído en diferentes latitudes donde se usan concentraciones menores como 1:400,000 en población de mayor riesgo como cardíopatas, diabéticos o pacientes con enfermedad vascular periférica (Neal et al, 2009).

1.1. Pregunta de investigación o hipótesis.

¿Cuál es la eficacia clínica específica de la buprenorfina, dexmedetomidina, dexametasona y triamcinolona como fármacos coadyuvantes en el manejo del dolor postoperatorio en anestesia regional perineural en extremidades y qué otros coadyuvantes no farmacológicos han demostrado ser efectivos?

1.2. Objetivos de la investigación.

1.2.1. Objetivo General

Delimitar la eficacia clínica específica de la buprenorfina, dexmedetomidina, dexametasona y triamcinolona como fármacos coadyuvantes, así como la de otros coadyuvantes no farmacológicos, en el manejo del dolor postoperatorio en anestesia regional periférica perineural, aplicada en miembro superior e inferior, mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos publicados entre el 2014 y 2024.

1.2.2. Objetivos Específicos

1.2.2.1. Determinar la efectividad del perfil farmacoterapéutico de la buprenorfina, triamcinolona, dexametasona y dexmedetomidina como coadyuvantes farmacológicos en el manejo del dolor postoperatorio en anestesia regional periférica perineural aplicada en miembro superior e inferior, descrita en artículos científicos publicados entre el 2014 y 2024.

1.2.2.2. Identificar cuales coadyuvantes no farmacológicos han demostrado ser útiles para el manejo del dolor postoperatorio en anestesia regional periférica perineural aplicada en miembro superior e inferior, descrito en artículos científicos publicados entre el 2014 y 2024.

1.2.2.3. Proponer la realización de una serie de recomendaciones para la elegibilidad de los coadyuvantes farmacológicos y no farmacológicos para el manejo del dolor postoperatorio en anestesia regional periférica perineural aplicada en miembro superior e inferior, basada en el análisis de la información recopilada mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos publicados entre el 2014 y 2024.

2. Marco Metodológico

2.1. Paradigma

Racionalista deductivo

2.2. Enfoque

Cualitativo

2.3. Tipo de Investigación

Revisión bibliográfica

2.4. Población/participantes

Se tomaron en cuenta 169 artículos

2.5. Criterios de inclusión y de exclusión

2.5.1. Criterios de Inclusión

- Artículos publicados en inglés o español
- Artículos que se relacionen únicamente a bloqueos regionales periféricos en extremidades

2.5.2. Criterios de exclusión

- Artículos publicados en otro idioma
- Artículos relacionados a administración neuroaxial (tanto espinal como epidural/caudal)
- Artículos relacionados a población pediátrica u obstétrica

2.6. Fuentes de información

Artículos científicos

Revistas Científicas

Libros de texto publicados

Reportes de casos

2.7. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos

Revisión bibliográfica

2.8. Procedimiento de recolección de información

Actualmente se encuentra un gran acervo bibliográfico para consultar y realizar una exhaustiva pero concreta revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible que nos permita conocer y comprender las ventajas clínicas que presenta cada uno de estos fármacos, así como, las limitaciones terapéuticas inherentes que se hayan documentado. De forma sistemática se abordara una revisión concreta sobre las generalidades de la anestesia regional, sobre herramientas indispensables en su práctica como la neuroestimulación, las referencias anatómicas de los principales bloqueos regionales, la ultrasonografía con sus respectivas bases físicas y utilidades clínicas, posteriormente se abordara el estudio farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos a investigar previamente descritos, comprender sus mecanismos de acción, indicaciones terapéuticas y sus efectos adversos tanto sistémicos como los descritos propiamente en las diferentes estrategias de anestesia y analgesia regional.

De forma concatenada, se procederá a describir concretamente la evidencia estudiada y analizada aquellos bloqueos regionales específicos que hayan sido identificados con alta prevalencia de efectos tanto beneficiosos como adversos, de los coadyuvantes farmacológicos mencionados. De forma análoga también se incluirán en este estudio, otras estrategias físicas con algún grado de eficacia para potenciar y mejorar la intensidad y/o duración de los diferentes bloqueos regionales.

Como parte del marco metodológico se crearán puntos de comparación entre cada uno de los diferentes tipos de bloqueos anatómicos con cada uno de los diferentes fármacos y estrategias de analgesia no farmacológicas descritas para cotejar con la evidencia recopilada, el grado de beneficio que se ha demostrado y de igual manera, los efectos adversos identificados según la evidencia científica disponible, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Una vez que la información haya sido analizada, clasificada y cotejada se procederá a extraer conclusiones generales y específicas, según la cantidad de fuentes disponibles, sobre el uso concreto para cada coadyuvante descrito, considerando la cantidad de evidencia disponible y el impacto estadístico identificado para cada caso en concreto. Con estas conclusiones se pueden extraer recomendaciones, las cuales pueden ser remitidas a la institución y más concretamente al Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social para valorar su potencial adquisición en un futuro próximo y de esta forma, implementar su uso para optimizar el manejo analgésico en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos en la institución.

3. Marco Teórico de la Investigación

3.1. Bases Estructurales y Anatomía del Dolor

3.1.1. Introducción al dolor.

El dolor en todas sus formas y dimensiones es sin duda, una de las entidades que más han aquejado históricamente al ser humano y ante el cual, se ha generado entorno una serie de debates en referencia a su conceptualización debido a sus extensas implicaciones no solo por su inherente participación en patologías diversas, sino que aún más importante, como importante determinante de la calidad de vida de los seres humanos. Ante esta situación se han unido esfuerzos mediante instituciones y organizaciones que busquen no solo definirlo, sino también, delimitarlo ante sus complejas repercusiones en la vida de las personas.

Ante esto, en el año 1979 la Asociación Internacional de Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), siguió por recomendación del Subcomité en Taxonomía precedido por el profesor Harold Merskey y adoptó por el Consejo del IASP la siguiente definición de dolor como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un actual o potencial daño tisular, o descrita en términos de tal daño”*.

Tal definición fue ampliamente aceptada por diferentes entidades profesionales, gubernamentales y no gubernamentales, incluida la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, esta definición ha recibido críticas conforme se va comprendiendo con mayor profundidad las complejas cualidades y dimensiones que tiene el dolor.

Según Merskey (2008) “el dolor es un concepto psicológico y no una medida física” (pág. 9) y de esta manera se debe diferenciar la experiencia dolorosa de una

estimulación por una noxa. De igual manera, entra el interesante planteamiento de que “el dolor es más que un síntoma, tanto que el dolor crónico puede ser una enfermedad con su propio curso clínico, y de esta manera la definición debería contemplar esta perspectiva” (Treede & Loser, 2019, pág.19-27)

De forma sistemática, surgen otros científicos que plantean más incógnitas a la definición actual como Williams & Craig (2016) quienes definen al dolor como “una experiencia angustiosa asociada con un daño tisular actual o potencial, con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales” (pág.3) A su vez Cohen et al (2018) propusieron esta definición en la cual “el dolor es una experiencia somática reconocible mutua que refleja la aprehensión de la persona a un amenaza a su cuerpo o a su integridad existencial” (pág. 634).

Estamos entonces ante un escenario que amerita considerar estas diferentes aristas sobre la definición de dolor y las cuales deben ser incorporadas para permitir una definición más realista y ajustada a la realidad. Agregando de manera particular, Aydede (2019) hace una modificación a la definición de la IASP interesante en la cual, si bien considera el carácter desagradable del dolor, le dota una cualidad emocional además de la ya descrita sensorial, de manera que el dolor no es tanto una sensación, sino una experiencia, la cual paradigmáticamente resulta en un daño tisular potencial o actual o bien, del mismo tipo o similar a dicha experiencia haciendo énfasis en el componente emocional del dolor.

De esta manera fue necesaria una modificación a la definición original, por lo que la IASP creó en 2018 nombrando un Cuerpo Especial Presidencial conformado por 14 miembros de amplia experiencia tanto clínica como científica, esta deliberación se prolongó por 2 años y ya para el año 2020 teníamos una nueva definición de dolor: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con o simulando estar asociada con, un daño tisular actual o potencial”. De esta manera Raja (2020) manifiesta una serie de puntos sumamente interesantes en esta nueva definición; donde el dolor es siempre una experiencia personal influenciada que está

influenciada a grados variables según factores biológicos, psicológicos y sociales. Además, manifiesta que el dolor y la nocicepción son dos fenómenos diferentes, y que el dolor no puede ser inferido solamente por la actividad de neuronas sensitivas. Indica que las experiencias en la vida determinan el concepto individual de dolor y cuando una persona al tener una experiencia la caracterice como dolorosa, esto debe ser respetada. (pág 2)

Merece una mención especial Raja (2020) al establecer que “a pesar de que el dolor usualmente sirve como un rol adaptativo, éste puede tener efectos adversos en la funcionabilidad y en el bienestar social y psicológico” (pág 4). De esta manera se puede apreciar que tan solo la definición de dolor es compleja y que ha ameritado la consideración de muchos elementos inherentes a él que en la definición previa eran descartados, pero que conforme comprendemos mejor las implicaciones del dolor, entendemos la importancia de otorgarle una definición más completa y apegada a la realidad.

En los próximos apartados se va a realizar un repaso breve de las bases estructurales y fisiológicas del dolor para comprender cómo actúan las diferentes estrategias de manejo y prevención el dolor en sus diferentes facetas.

3.1.2. Clasificación de los receptores nociceptivos.

Para la transmisión de cualquier tipo de estímulo proveniente del entorno, se requiere de un receptor especializado que sea capaz de percibir esa información y codificarla de tal manera, que pueda ser inmediatamente enviado al Sistema Nervioso Central (SNC) para poder ser integrada y generar una respuesta. Según indica Barret et al (2016) existen diferentes tipos de mecanorreceptores cutáneos, especializados en la percepción de estímulos específicos, por ejemplo; los corpúsculos de Meissner se conforman en dendritas encapsuladas y responden a la textura y vibraciones lentas, las células de Merkel por el contrario, son

terminaciones dendríticas expandidas y responden a la presión y tacto sostenido (pág. 160).

Existen, desde luego una familia de receptores especializados en la percepción del dolor y temperatura llamados nociceptores. Estos nociceptores se conforman no como órganos especializados sino más bien como terminaciones nerviosas libres, tienen dendritas no mielinizadas de neuronas sensitivas situadas en toda la piel.

De acuerdo con Vidal et cols (2019): “los nociceptores se pueden clasificar según el tipo de estímulo responsable de su activación (cuya naturaleza puede ser energía calórica, mecánica o química, potencialmente nocivas para el organismo) y según su velocidad de conducción (dependiendo de su diámetro y grado de mielinización pueden ser fibras Aδ y C). De igual manera, hay nociceptores de respuesta especializada y receptores que responden a múltiples estímulos, consolidándose con complejas propiedades heterogéneas” (pág. 21)

Tabla 1. Tipos de Nociceptores.

Nociceptor	Cualidades	Observaciones
Nociceptores mecánicos	Se activan por desplazamiento mecánico considerable, por estrés mecánico secundario a presión directa o por deformación tisular	La presión generalmente es intensa, por ejemplo: un filo cortante
Nociceptores térmicos	Se activan por el calor (>45 °C) o por el frío (<5 °C) lesivo	Temperaturas extremas son para estimularlos
Nociceptores polimodales	Se activan mediante diferentes tipos de estímulos como el calor, el frío, la presión mecánica o las sustancias químicas irritantes	Los estímulos químicos a los que responden, se encuentran mediados por bradiquininas, histamina, acidez

Nociceptores silentes	Sólo responden a estímulos en presencia de inflamación	Participan en la hiperalgesia cutánea por sustancias algógenas
--------------------------	---	--

Fuente: Elaboración propia, 2024. Basado en Vidal, J. et cols. (2019). Manual de Medicina del Dolor: Fundamentos, Evaluación y Tratamiento. Madrid: Editorial Medica Panamericana.

Según Vidal et cols (2019) las necesidades sensoriales son variables en los diferentes tejidos y órganos, por lo que la inervación nociceptiva muestra una gran especificidad hística (pág.22) De esta manera, se ha descrito al menos tres grupos de nociceptores clasificados por su ubicación tisular; el primer grupo los nociceptores cutáneos que se encuentran en la piel y en los tejidos subcutáneos; donde predominan los nociceptores polimodales y los mecano-nociceptores A delta de alto umbral los cuales reaccionan a estímulos intensos como pinchazos o pellizcos.

Recordemos que los nociceptores polimodales responden a una naturaleza variable de estímulos como mecánicos, térmicos y químicos (estos mediados por bradicinina, capsaicina, histamina, acetilcolina) y representan hasta el 95% de las fibras C sensitivas en la piel (Smith & Lewin, 2009, pág.1089)

El segundo grupo está conformado por los nociceptores viscerales que presentan particularidades importantes de mencionar, el dolor que transmiten como bien se ha descrito es difuso, mal localizado y referido; lo que implica que el estímulo no coincide con la región anatómica de donde se genera. Como indica Vidal et cols (2019) “los estímulos que activan estos nociceptores son la distensión de vísceras y cavidades, la tracción del mesenterio, la isquemia y los estímulos químicos endógenos asociados, generalmente a procesos inflamatorios”. Un ejemplo característico es la manifestación inicial del dolor visceral asociado a una apendicitis aguda, que característicamente suele iniciar como un dolor localizado en línea media o epigastrio y que, conforme genera irritación peritoneal este tiende a migrar posteriormente hacia fosa iliaca derecha.

Es interesante mencionar como indica Cervero (2009) que “con excepción de un pequeño grupo de fibras A beta presentes en mesenterio, la gran mayoría de fibras aferentes viscerales pertenecen a los grupos C y A delta, con una relación 10:1 y que, a pesar de la importancia que tiene la inervación visceral, tan solo un 5-8% de las fibras aferentes viscerales alcanzan la médula”. (pág. 3)

Finalmente, el tercer grupo de nociceptores son los somáticos profundos y que se localizan en articulaciones, músculos y huesos. Y predominan la aferencia de fibras A delta y tipo C.

3.1.3. Fibras nerviosas del dolor

El Sistema Nervioso Periférico (SNP) se constituye de nervios que son realmente la unidad funcional de este complejo sistema ascendente de percepción de estímulos del entorno y la ejecución de respuestas motoras descendentes conscientes o inconscientes. De esta manera “Los nervios contienen dichas fibras, las cuales se encuentran reunidas en uno o más fascículos y organizadas en el interior de tres capas tisulares” (Wheater & Burkitt, 1987, pág 95).

Existen diferentes tipos de fibras, las cuales van a diferir en relación a su diámetro, en si se encuentran o no cubiertas de mielina, en su velocidad de conducción, en su localización propiamente y desde luego van a tener funciones distintas entre sí. A continuación, se hará énfasis en aquellas encargadas de la transmisión de estímulos dolorosos.

Las **fibras A δ** son fibras mielinizadas, característicamente de pequeño diámetro (1-4 μ m aproximadamente) y que presentan rápidas velocidades de conducción de entre 5-30m/seg. Conforman parte de respuestas rápidas (dolor primario, rápido o agudo) (Vidal et cols, 2019, pág.21). De forma particular transmiten información procedente de nociceptores de tipo mecánico y térmico, de manera que transmiten

de forma inmediata estímulos lesivos donde se conducen señales de dolor de corta latencia que precisan de respuestas rápidas. Según indica Barret et cols (2016) estas fibras son aferentes del nervio sensitivo y se encuentran rodeadas de mielina.

Las **fibras tipo C** son fibras particulares ya que se funcionan tanto como aferencias del nervio sensitivo pero además, en el sistema simpático preganglionar de manera que tienen función autónoma, además de la transmisión de dolor y temperatura como indica Barret et cols (2016). De forma característica presentan el diámetro más pequeño de todas las fibras nerviosas con un promedio de 0.3-1.3 μm y tienen a su vez la velocidad más lenta de conducción de aproximadamente 0.7-1.3 m/s ya que característicamente no se encuentran cubiertas de mielina.

Estas fibras son mayoritariamente nociceptores polimodales, aunque existen fibras C específicas para estímulos térmicos nocivos o mecánicos muy intensos. Y además informan sobre sensaciones de dolor mal localizadas (dolor secundario, lento o crónico) y ocurre después de un dolor agudo” (Vidal, 2019, pág.22)

3.2. Anatomía Sistema Nervioso Central

3.2.1. Estructuras a nivel medular

La médula espinal se compone por una región central de sustancia gris donde se encuentran los somas neuronales, el cual se encuentra rodeado de una sustancia blanca en donde se encuentran los axones. Estos axones que se disponen en la sustancia blanca conforman los tractos ascendentes y descendentes, cordones o columnas de la médula espinal, donde cada uno transmite información específica según la sinapsis que haya realizado con los axones provenientes del exterior.

3.2.1.1. Asta posterior de la médula espinal

Al ingresar por la asta posterior, la médula recibirá la información, de manera que aquella información no relevante será ignorada y aquella importante será amplificadora. Los somas neuronales se organizan hacia el centro de la médula espinal, donde se puede apreciar una estructura en forma de “H” de sustancia gris, con las columnas (astas) grises anteriores y posteriores unidas por una delgada comisura gris que contiene el acueducto central. (Snell, 2009, pág. 149)

Es importante recordar que las neuronas de primer orden comunican el receptor con las interneuronas o somas neuronales localizados en la médula espinal, donde nacen las neuronas de segundo orden que envían la información al centro de relevo en el tálamo, donde se encuentran las neuronas de tercer orden que harán sinapsis con estas neuronas y enviarán la información a la corteza cerebral.

Concretamente para las fibras sensitivas dolorosas, estas ingresan por la asta dorsal sensitiva, donde hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden. Las fibras grandes conforman la división medial y las fibras pequeñas conforman la división lateral (ver imagen No.). Las fibras de dolor pueden ascender o descender de uno hasta tres segmentos espinales en el tracto de Lissauer antes de hacer sinapsis con las neuronas de segundo orden que se encuentran en la sustancia gris de la asta dorsal ipsilateral, en ocasiones, se comunican con estas neuronas de segundo orden mediante interneuronas (Butterworth et al., 2016, p.1029)

En el año 1955, un neurocientífico sueco llamado Bror Rexed (1914-2002) dividió el asta posterior de la médula espinal de un gato en una serie de seis láminas paralelas, tomando como punto de partida la citoarquitectura neuronal (tamaño y densidad) y extrapolando esta clasificación a seres humanos, ha permitido clasificar la sustancia gris medular. De tal manera que las neuronas se distribuyen en diez capas o láminas, las láminas I a VI están en la asta posterior, las láminas VII a IX en la anterior y la X rodea al canal central.

La información procedente de la piel termina de forma preferente en las láminas I, II y V y la procedente de las vísceras, músculos y otros tejidos profundos tienden a evitar la lámina II y terminar en las láminas I, V y X. (Raja, Meyer y Campbell, 1988).

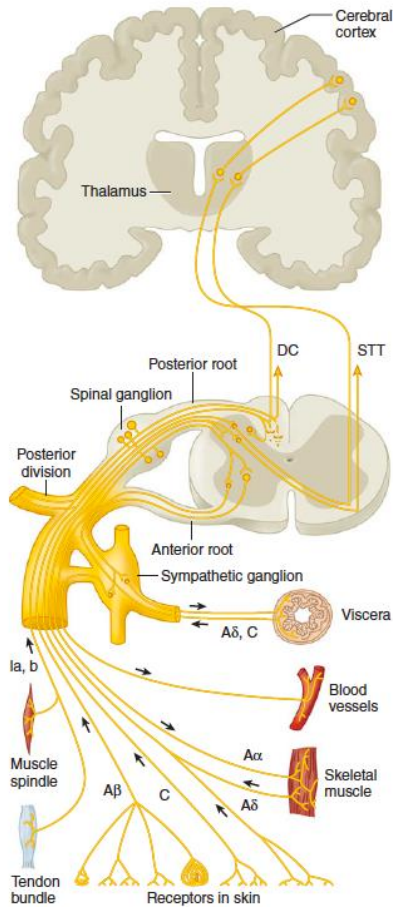


Figura 1. Vías anatómicas del dolor.

Fuente: Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2024). Anestesiología Clínica de Morgan e Mikhail. Artmed Editora.

Cada lámina se describe con un número específico y comparten similitudes y diferencias que son representadas en la tabla 2. De manera importante, se puede apreciar como las fibras que transmiten dolor hacen sinapsis propiamente con las láminas I y II, aunque en algunas ocasiones pueden hacer sinapsis hasta la lámina V y como cita Vidal et cols (2019) estas láminas van siendo” el objetivo fundamental de las fibras primarias propioceptivas”.

Tabla 2. Láminas de Rexed.

Lámina	Nombre	Función Predominante	Fibra que ingresa
I	Capa marginal	Nocicepción térmica somática	Adelta, C
II	Sustancia gelatinosa	Nocicepción térmica somática	C, Adelta
III	Núcleo propio	Mecanorrecepción Somática	Abeta, A delta
IV	Núcleo Propio	Mecanorrecepción	A beta, A delta
V	Núcleo propio de neuronas de rango dinámico amplio	Nocicepción somática y visceral Mecanorrecepción	A beta, A delta, C
VI	Núcleo Propio	Mecanorrecepción	A beta
VII	Columna Intermediolateral	Simpático	A beta
VIII	Cuerno motor		A beta
IX	Cuerno motor	Motor	A beta
X	Canal Central		A beta, (A delta)

Fuente: Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2024). Anestesiología Clínica de Morgan e Mikhail. Artmed Editora.

3.2.1.2. Vías ascendentes nociceptivas

Como se ha comentado previamente, las fibras de dolor ingresan por la asta dorsal sensitiva de la médula espinal, y realizan sinapsis con somas o interneuronas localizadas fundamentalmente en las láminas I y II de Rexed. Posteriormente, se necesita llevar esa información nociceptiva hasta las estructuras supraespinales y esto se logra, con la conformación de tractos ascendentes especializados en la

transmisión de información nociceptiva, las cuales viajan por la sustancia blanca en la médula espinal.

Tan pronto los axones con las fibras Adelta y C ingresan hacia la punta de la columna gris posterior, estos se dividen en ramos ascendentes y descendentes. Estos discurren una distancia de uno a dos segmentos de la médula espinal (entre un 90-95% de las fibras) y forman el tracto posterolateral de Lissauer (Snell, 2009, pág.157) en contacto íntimo con la sustancia gelatinosa (lámina II de Rexed) y hacen sinapsis con la neurona de segundo orden. Así la secuencia, las neuronas de segundo orden cruzan en dirección oblicua hacia el lado opuesto de la comisura gris y blanca anteriores dentro de un segmento medular y ascienden en la columna blanca conformando el **tracto espinotalámico lateral**.

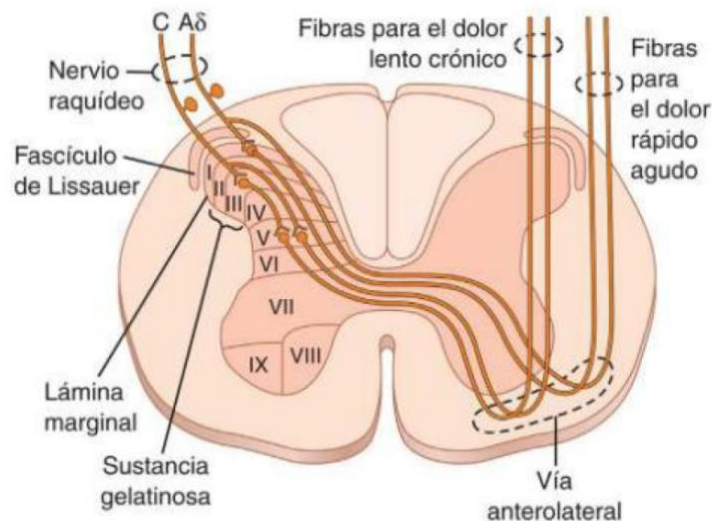


Figura 2. Transmisión de las señales de dolor rápido agudo y lento crónico hacia la médula espinal y a través de esta hacia el cerebro.

Fuente: Hall, J. E. (Ed.). (2021). Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences.

Una vez que el tracto espinotalámico lateral llega hasta el bulbo raquídeo, se ubica proximal a la superficie lateral y entre el núcleo olivar inferior y el núcleo del tracto

espinal del nervio trigémino. En este punto anatómico, ya está acompañado por el tracto espinotalámico anterior y el tracto espinotectal; formando juntos el lemnisco espinal (Snell, 2009, pág. 157)

El lemnisco espinal asciende por la porción posterior del puente y una vez en el mesencéfalo se ubica en el tegmento por fuera del lemnisco medial. Muchas de estas fibras del tracto espinotalámico lateral hacen sinapsis finalmente, con las neuronas de tercer orden localizadas en el núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo. Interesantemente acá, se da la integración entre las sensaciones dolorosas, con las respuestas emocionales.

Según comenta Vidal et cols (2019) “en su trayecto por el tallo encefálico, el tracto espinotalámico lateral se subdivide en dos porciones; la porción neoespinotalámica y en la porción paleoespinotalámica; y a su vez, esta última se subdivide en dos subsistemas implicados en la transmisión del dolor: el tracto espinorreticular y el tracto espinomesencefálico” (pág. 24) Esto cobra importancia ya que cada subdivisión trasmite diferentes tipos de dolor. De manera sencilla, ambas subdivisiones tienen importantes diferencias a conocer:

El Tracto neoespinotalámico se conforma por fibras procedentes de sinapsis en la lámina I y V de Rexed, fundamentalmente con fibras Adelta y se encargan de la transmisión del dolor agudo, para posteriormente hacer sinapsis con el núcleo VPL del tálamo. A este nivel donde se hace sinapsis con la neurona de tercer orden, la cual pasan por el brazo posterior de la cápsula interna y la corona radiada hacia la corteza cerebral (áreas somatosensitiva primaria y secundaria). De forma interesante, al ser regiones tan delimitadas en la corteza, hacen que el dolor agudo sea tan bien delimitado.

De manera casi paralela, el tracto paleoespinotalámico se conforma por neuronas de segundo orden cuyos somas se localizan en las láminas VI a VIII de Rexed y

cuyas fibras son fundamentalmente tipo C (amielínicas) y ascienden medialmente al tracto neoespinotalámico. Una vez que alcanzan el tallo encefálico conforman el lemnisco espinal y sus fibras terminan en los núcleos intralaminares y mediales del tálamo. Formando la sinapsis con la neurona de tercer orden, la cual se proyecta hacia diferentes regiones del cerebro y no a regiones concretas. Como se podría deducir, el dolor que transmite característicamente es un dolor crónico (denominado dolor lento), el cual es más duradero y difuso que el dolor agudo. (Vidal, 2019, pág.25)

Actualmente comprendemos que la percepción del dolor es mucho más complejo, y parte de esta complejidad se explica con los subsistemas del tracto paleoespinotalámico, donde el tracto espinoreticular tiene un papel en el dolor generando las reacciones motivacionales y en las emociones (afecto) asociado a la nocicepción, ya que hace conexiones con números núcleos de la formación reticular; y una vez en la formación reticular hacia el tálamo medial, hipotálamo y sistema límbico. De igual forma comenta Butterworth et al., (2020) que “el tracto espinoreticular se cree que media el despertar y las respuestas autonómicas al dolor” (p.1032) Por su parte, el otro subsistema descrito; el tracto espinomesencefálico discurre junto al bulbo y puente y llega a gran cantidad de núcleos del mesencéfalo; por lo que está implicado en la modulación de impulsos nociceptores con función discriminatoria, motivacionales y emocionales.

Como indica Barret (2016) “la conexión del tracto espinomesencefálico con la sustancia gris periacueductal (PAG) se cree puede estar implicado en la modulación del dolor al actuar como una vía ascendente que activa sistemas inhibitorios descendentes” (pág. 173), como se discutirá más adelante.

3.2.2. Estructuras Supraespinales

Actualmente, ha sido complejo alcanzar una unificación de criterios que permitan dilucidar las múltiples interacciones que ocurren entre las diferentes estructuras a

nivel supraespinal, que permitan procesar, integrar y modular los diferentes estímulos dolorosos que se puedan percibir. Mediante diferentes estudios como la tomografía por emisión de positrones (PET) y a la resonancia magnética funcional (fMRI) se han identificado estas estructuras.

Continuando concretamente con la vía del dolor, se sabe que las neuronas de segundo orden se organizan en dos grupos: el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial (fibras de conducción rápida), que transmiten información pertinente a tacto fino, propiocepción, vibración y dolor) y el sistema anterolateral (fibras de conducción lenta) que es el que nos ocupa y que transmite información pertinente al dolor, temperatura, prurito, tacto grueso y respuestas endocrinas y autonómicas). Como acertadamente anota Willis (2007) “ambos sistemas conducen diferentes aspectos de la información nociceptiva a niveles supraespinales.” (pág. 297) Y dependiendo propiamente de la naturaleza del dolor, si es somático o visceral; se puede activar uno o ambos sistemas de forma simultánea o bien preferencialmente uno de estos. (Willis & Sun, 2001, pág. 20)

En un afán de consolidar las interacciones entre las diferentes estructuras supraespinales, Seifert (2011) ha definido lo que es la “matriz neuronal del dolor” la cual se encuentra conformada por el Núcleo Ventroposterolateral del tálamo, y de este neuronas se proyectan hasta hacer sinapsis con las neuronas piramidales de la corteza somatosensorial primaria (S1) y secundaria (S2), así con la región insular, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal y las áreas de asociación parietal. (p.23)

Anteriormente, se comentó sobre la participación de los haces espinorreticulares (que termina en la sustancia reticular y luego se proyecta al núcleo centrolateral del tálamo) y las fibras de los haces espinomesencefálico, espinotectal y espinohipotálamico; y ante esto Willis (2007) las integra como parte de la matriz neuronal del dolor (pág.301)

De esta manera, se puede comprender desde una perspectiva meramente estructural, como los estímulos dolorosos pueden generar respuestas motivacionales y afectivas; y que la vía que comprende una conexión con la formación reticular y el núcleo talámico centrolateral se proyecta hacia el lóbulo frontal, el sistema límbico y la corteza insular se encarga de mediar el componente motivacional-afectivo del dolor.

3.2.2.1. Tálamo y Corteza Cerebral

En el contexto del dolor, el tálamo es una estructura fundamental ya que actúa como el centro de relevo de toda la información somatosensitiva que proviene desde la médula espinal hacia la corteza cerebral o estructuras subcorticales según corresponda. Se conforma fundamentalmente de núcleos específicos con funciones concretas. Según indica Snell (2009) sus funciones son diversas y de gran importancia, de forma ilustrativa toda la información sensitiva converge en el tálamo (excepto la olfatoria), está implicado en la ejecución de los movimientos voluntarios, el tono emocional, la memoria reciente, sensaciones emocionales, la conciencia y estado de alerta; entre otros. (p. 406)

De forma interesante, comenta Vidal et cols (2019) que “las proyecciones desde la formación reticular y del tracto paleoespinotalámico generan una conexión importante con el núcleo caudado y putamen, lo que puede inferir que la función de estos núcleos con el dolor se relaciona con las reacciones motoras y emocionales e impulsos de aversión” (pág.26)

En relación a la corteza cerebral y de acuerdo a Iannetti (2010) se hace referencia por primera ocasión a la denominada “matriz neuronal del dolor” (véase más adelante), donde sus diferentes regiones anatómicas tienen importantes implicaciones en el procesamiento de diferentes cualidades del estímulo doloroso, de tal manera que las cortezas (S1) y (S2) codifican aspectos discriminativos de la percepción del dolor, en tanto la corteza cingulada anterior codifica los aspectos

afectivos de la percepción del dolor. También menciona, que de igual manera como ocurre en la médula espinal, S1, S2, la corteza insular y la corteza cingulada anterior contienen neuronas nociceptivas específicas.” (pág.12)

De manera similar, menciona Schweinhardt (2010) que existen múltiples áreas que se activan para modular el dolor; entre ellas están S1, la corteza insular, partes de la corteza cingulada anterior, PAG y la corteza orbitofrontal” (pág.97)

3.2.2.2. Sistema Límbico

Define Snell (2019) que “la palabra límbico significa “borde” o “margen” y el término límbico se utilizó en términos generales para incluir una serie de estructuras que se encuentran en la zona límite entre la corteza cerebral y el hipotálamo”. (p. 332) Como se ha descrito anteriormente, se ha visibilizado la importante integración que existe entre las diferentes vías del dolor con el sistema límbico, y de esta manera, como derivan muchos de los componentes emocionales y motivacionales asociadas al dolor.

Las implicaciones del sistema límbico y sus respectivas partes con el dolor son numerosas, tomando como referencia a Vidal et cols (2019), se destacan funciones como la del hipocampo que participa en las respuestas emocionales y en los procesos de inhibición del dolor a nivel del asta dorsal, la amígdala o cuerpo amigdalino la cual tiene relación con la dimensión afectivo-emocional del dolor, y justamente este efecto de potenciación se ha vinculado como mecanismo que une al dolor crónico a experiencias emocionales desagradables. La ínsula participa en el procesamiento y modulación del dolor y la corteza cingulada anterior (CCA) desempeña un papel importante en los procesos cognitivos, como la selección del comportamiento en respuesta a estímulos contradictorios y recuerdos y por lo tanto, desempeña un papel fundamental en el procesamiento del componente afectivo del dolor. (p.27)

3.3. Bases Neuroanatómicas de la Modulación del Dolor

Una forma sencilla de comprender la modulación del dolor la brinda Zegarra (2007) quien define modulación como la serie de cambios que acontecen en el sistema nervioso y que ocurren, en respuesta a un estímulo nociceptivo la cual será recibida en la asta dorsal de la médula espinal donde será inhibida selectivamente, y de manera la señal será integrada en los centros superiores de forma distinta. De forma característica el proceso de modulación del dolor consiste en una fase periférica y en una fase central.

La base para comprender la modulación del dolor fue descrita inicialmente por Melzack y Wall (1965) mediante la teoría de la compuerta del dolor; en la cual en la asta dorsal superficial, participan fibras mielinizadas A β , las cuales no son nociceptivas pero sin embargo, reducen la transmisión de impulsos provenientes de fibras nociceptivas a través de mecanismos inhibidores mediados por interneuronas locales a lo que ellos denominaron despolarización del aferente primario. Como indica Price & Cervero (2005) este fenómeno describe que los aferentes primarios son capaces de producir despolarización de otros aferentes primarios terminales.

Para explicar los mecanismos relacionados a este fenómeno, Price & Cervero (2009) explican que, en situaciones normales, las fibras mielinizadas conducen potenciales de acción hasta la asta dorsal con la consecuente liberación de glutamato (neurotransmisor excitador), el cual activa no solo neuronas de relevo, sino que también a las neuronas gabaérgicas. Con esta activación se da la liberación de GABA y se une a receptores GABA A localizados en los aferentes primarios terminales como en las aferentes de fibras nociceptivas, en el caso concreto de estas fibras en particular, dicha sinapsis es entre axón y axón, lo que va a finalizar con una inhibición presináptica.

Fisiológicamente este fenómeno se explica una vez que se activan los canales GABA de cloruro, estos se abren generando una salida neta de aniones y los aferentes se despolarizan y por otro lado, se inactivan canales de sodio dependientes de voltaje con incremento de la conductancia de la membrana del aferente. De esta manera, los demás potenciales de acción que viajan por el aferente primario se van a topar con una membrana ya despolarizada incapaz de poder liberar neurotransmisores excitadores como el glutamato. (Price & Cervero, 2009, pág. 70)

3.3.1. Control a Nivel Medular

El control de la modulación del dolor a nivel medular ocurre en la sustancia gelatinosa de Rolando (lámina II de Rexed), en donde como se explicó anteriormente, la estimulación periférica de fibras que ingresan de terminaciones no nociceptivas como las Adelta y Aalfa estimulan interneuronas inhibitorias. Esta estimulación se traduce en una inhibición de la señal nociceptiva hacia el tracto espinotalámico lateral. (Loeser & Bonica, 2003)

Sin embargo, este mecanismo estaría incompleto sin la participación de estructuras supraespinales que medien estos fenómenos. Esta teoría se comprobó al demostrarse que la estimulación de determinados centros supraespinales son capaces de causar analgesia y de ahí se acuña el término “analgesia producida por la estimulación” o SPA (stimulation-produced analgesia).

3.3.2. Control a Nivel Supraespinal

En la modulación supraespinal del dolor participan diferentes estructuras, en primer lugar, tenemos a la sustancia gris periacueductal (PAG), la cual se encuentra localizada en el mesencéfalo y envía una gran cantidad de aferencias hacia la corteza cerebral, hipotálamo, formación reticular, sistema límbico y al tracto espinotalámico lateral (mediante fibras espinomesencefálicas). De igual manera la

PAG envía fibras descendentes (eferentes) a núcleos de la formación reticular como los de la región bulbar y al núcleo magno del rafe (NMR). (Loyd & Murphy, 2009).

Desde el NMR se generan vías descendentes que harán eferencias a través del fascículo dorsolateral hacia las láminas I, II y V de la médula espinal, modulando las entradas nociceptivas. El NMR se encuentra en el bulbo raquídeo, a nivel del tallo encefálico. Las neuronas del NMR son excitadas con la microinyección de opioides o por electroestimulación de la PAG generando un efecto inhibitorio, es por esta razón, que el NMR ha sido considerado primordial dentro del sistema analgésico endógeno.

Merece mención importante la participación de los núcleos de la formación reticular, que participan en la modulación de la nocicepción como el núcleo paragigantocelular lateral y el núcleo gigantocelular, quienes reciben aferencias de la PAG y proyectan eferencias hacia la médula espinal, al discurrir por el cordón dorsolateral y terminan en las láminas I, II y V del asta dorsal donde bloquean la segunda neurona aferente inhibiendo la conducción dolorosa.

Se podrían considerar las proyecciones del sistema reticular como conexiones indirectas de modulación, en tanto que la corteza y el hipotálamo conforman conexiones directas en la modulación. La corteza lo realiza de manera interesante, mediante el tracto corticoespinal y las vías extrapiramidales, estas nacen de la corteza somatosensorial primaria (S1) y secundaria (S2), para posteriormente descender ipsilateralmente por el tallo encefálico y emiten colaterales hacia el núcleo espinal del trigémino. Estas proyecciones finalmente culminan en las láminas I y VII de la médula espinal, produciendo una regulación directa postsináptica sobre las neuronas de la asta dorsal. Por su lado, el hipotálamo emite conexiones directas que alcanzan la médula espinal desde los núcleos mediales y laterales del hipotálamo, alcanza diferentes láminas de Rexed y median el efecto anti nociceptivo. (Simpson & Headley, 2008)

Resulta fascinante comprender como se debe cambiar el paradigma en el cual consideramos vías ascendentes meramente sensitivas que se relevan en el tálamo y se integran a nivel de la corteza somato sensitiva y comprender que existen vías descendentes, originarias de esas mismas estructuras, cuya finalidad es regular y modular la intensidad y la transmisión con la que la información nociceptiva es percibida desde el mismísimo punto de entrada: la médula espinal.

3.4. Anatomía Sistema Nervioso Periférico

3.4.1. Estructura del Nervio Periférico

La neurona se consolida como la unidad estructural y funcional del tejido nervioso. Se cree que el cuerpo humano tiene más de 10 mil millones de neuronas, aunque presentan la mayor variedad en cuanto forma, tamaño en comparación a otras células del organismo. (Ross & Pawlina, 2009, p.348). Se han clasificado en tres tipos de neuronas: las sensitivas, motoras e interneuronas, nos concentraremos en las primeras mencionadas se conforman en fibras aferentes somáticas (transmiten sensación de dolor, temperatura y tacto) desde la superficie corporal y las fibras aferentes viscerales que transmiten los impulsos de dolor y otras sensaciones desde las membranas mucosas, las glándulas y los vasos sanguíneos

Los nervios periféricos se conforman fundamentalmente de cuatro regiones especializadas:

- El cuerpo o soma neuronal: también denominado pericarion, es la porción de la neurona que rodea al núcleo, contiene gran parte del retículo endoplásmico y del complejo de Golgi de la célula. Es el centro fundamental de síntesis y procesamiento de proteínas. (Ross & Pawlina, 2007, pág. 352)
- Las dendritas se constituyen como procesos ramificados de diámetro decreciente y de complejidad variable, que se originan en el cuerpo neuronal. Son la principal área receptora de información, por lo que están dotadas de

receptores que se unen a los neurotransmisores liberados por células vecinas y responden a ellas. Estos inducen señales químicas y eléctricas que influyen sobre el estado de excitabilidad o en el funcionamiento de la neurona que lo recibe (Boron & Boulpaep, 2017, p. 255). Las dendritas terminales son las que conforman uniones con otras dendritas llamada sinapsis neuronal.

- El axón se comprende como el rasgo más sobresaliente de la neurona, es mucho más largo que las dendritas y su grosor es directamente proporcional con la velocidad de conducción, la cual incrementa con el diámetro axonal. Según indica Palay et cols (19688) algunos axones poseen ramas colaterales y la porción del axón entre el cuerpo neuronal y el inicio de la vaina de mielina se le conoce como el segmento inicial (p. 193).
- Justamente distal a este segmento, se encuentra el cono axónico, que una región de suma importancia, dado que es en este segmento donde se origina la espiga de donde surge un potencial de acción.

De igual manera, el axón tiene una función importante en el transporte de moléculas sintetizadas en el cuerpo neuronal para enviarlas hasta las dendritas, en lo que se conoce como transporte axonal.

Algunos axones presentan un aislamiento eléctrico denominado mielina, conformada por una membrana celular de células gliales, las cuales se enrollan alrededor del axón. Cada vaina de mielina puede llegar hasta 250 μ m de ancho. Las zonas expuestas del axón entre las vainas de mielina adyacentes se denominan nodo de Ranvier. Se compone fundamentalmente glucoproteínas y proteínas, en diferente proporción entre el SNC y el SNP. (Boron & Boulpaep, 2017, p. 292-293)

Según Ross & Pawlina (2009) “la composición de la mielina en el SNC (producida por los oligodendrocitos) difiere de la mielina producida en el SNP (producida por las células de Schwann); por ejemplo, proteínas como la P0 y la PMP-22 se encuentran principalmente en el SNP y no así en el SNC.” (pág.368)

El transporte axoplásmico puede ser de dos tipos fundamentalmente: axonal anterógrado y axonal retrógrado. En el transporte anterógrado, las proteínas sintetizadas en el núcleo son empaquetadas formando vesículas mediante la gemación de la membrana del aparato de Golgi. Las vesículas y las mitocondrias son transportadas por el axón en sentido distal a lo largo de “rieles” de microtúbulos gracias a motores de cinesina cuya energía es aportada por ATP. Este transporta mitocondrias, vesículas con péptidos y neurotransmisores, así como enzimas digestivas. En el transporte retrógrado, las vesículas se transportan en sentido inverso, mediante motores llamados MAP-1C (relacionada con la dineína), que también consume ATP y se mueve a lo largo de los microtúbulos. De esta manera las estructuras transportadoras de vesículas son las MAP-1C encargadas del movimiento retrógrado y las cinesinas encargadas del movimiento anterógrado. (Boron & Boulpaep, 2017, pág: 258)

Este tipo de transporte retrógrado transporta membranas vesiculares degradadas, material exógeno absorbido como toxinas, virus y factores de crecimiento. Ambas estructuras transportadoras se encuentran compuestas por cadenas ligeras y cadenas pesadas. Para el transporte axoplásmico anterógrado rápido la velocidad promedio es de 400mm/día y para el axoplásmico retrógrado rápido es de aproximadamente entre 200-300mm/día. Existe un tercer tipo de transporte lento, el cual solamente es anterógrado con una velocidad promedio de 0.2-8mm/día, cuyo mecanismo no está bien dilucidado e igual es dependiente de ATP y transporta elementos del citoesqueleto, proteínas solubles y actina. (Boron & Boulpaep, 2017, pág: 255-258)

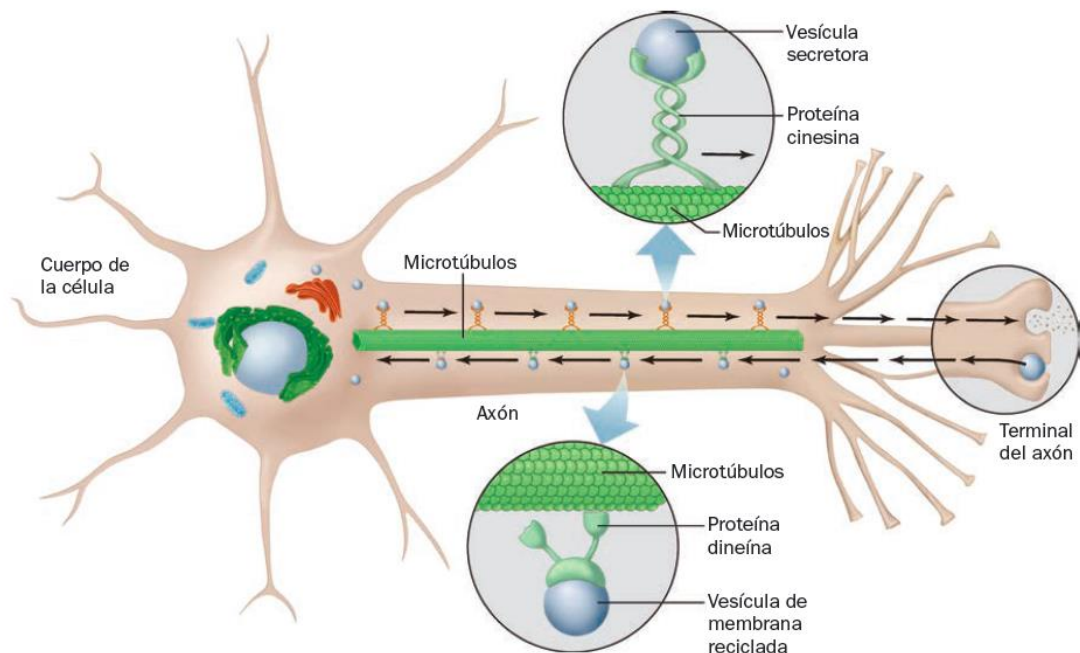


Figura 3. Transporte axonal a lo largo de los microtúbulos por la dineína y la cinesina. Fuente: Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander's Human Physiology. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2008).

3.4.2. Histología del Nervio Periférico

En el nervio periférico, sus fibras nerviosas y las células de Schwann que sirven de soporte y sintetizan mielina, se mantienen unidos mediante tejido conjuntivo el cual se organiza en tres componentes distintos, los cuales consisten en diferencias tanto funcionales como morfológicas importantes. El epineuro constituye la capa más externa de tejido conectivo del nervio periférico, el perineuro rodea cada fascículo nervioso separadamente, mientras las fibras de nervios individuales se encuentran rodeadas por en la endoneuro. (Boron & Boulpaep, 2017; Williams, 1995)

Epineuro

El epineuro consiste en la condensación de tejido conectivo areolar libre, que rodea al nervio periférico y ata sus fascículos para conformar un ramo común. Según Millesi & Sala-Blanch (2011) "la porción de epineuro que se extiende entre los

fascículos es el epineuro interfascicular o interno, en tanto el epineuro que rodea el tronco nervioso completo es el epineuro epifascicular o externo". (pag.10)

Interesantemente, el epineuro comprende entre 30-75% del área de sección transversal del nervio (Sunderland, 1952, pág.125), pero este valor varía a lo largo del nervio, en su extremo más grueso es donde se continua con la duramadre cubriendo el SNC y nervios más abundantes adyacentes a las articulaciones, donde los nervios son sujetos a compresión mecánica (Sunderland, 1965, pág.841)

El riesgo de lesión por compresión es por lo tanto mayor en nervios unifasciculares, que en aquellos multifasciculares, ya que estos últimos tienen una mayor cantidad de epineuro. Conforme el nervio periférico se divide, y el número de fascículos se reduce, el epineuro progresivamente se va adelgazando hasta eventualmente desaparecer alrededor de los nervios monofasciculares. El epineuro se compone de colágeno tipo I y tipo III, con predominio del tipo I (Lorimier et cols, 1992), y cuyo diámetro es de aproximadamente 60-110nm (Williams, 1995), fibroblastos, mastocitos y adipocitos. Los ramos de colágeno tienen una orientación predominantemente oblicua, con 10-20 μ m de ancho y se disponen en sentido oblicuo alrededor de la circunferencia del nervio (Lorimier et cols, 1992)

Comentan (Thomas & Bhagat, 1978, pág.135) sobre también la presencia de fibras elásticas principalmente orientadas longitudinalmente, en conjunto con las fibras de colágeno estas se alinean para prevenir daño por sobre distensión del ramo nervioso, de manera que se sugiere que el epineuro está diseñado para ajustar al nervio al estiramiento. No se puede dejar de lado la importante función que tiene el tejido adiposo dentro de los nervios, rodeando los fascículos y formando vainas adiposas que separan los fascículos entre sí, de manera que actúan como una especie de cojines para los fascículos ante potencial daño por compresión (Sunderland, 1965). La pérdida de grasa epineural se considera como factor de riesgo para parálisis asociado a presión en pacientes caquéticos y encamados (Williams, 1995). Por contraparte, un tejido adiposo excesivo puede retardar la

infusión del anestésico local inyectado cerca del nervio, interfiriendo con el bloqueo anestésico (Reina et cols, 2002).

Finalmente, el epineuro se continua con la adventicia o mesoneuro que rodea el nervio cuando pasa a través, o por debajo o entre la fascia muscular, sirviendo como un conducto para el anestésico local inyectado (Jessen & Mirsky, 2005), permitiendo el deslizamiento del nervio y servir de protección contra el trauma nervioso (Sala-Blanch et al. 2011).

Perineuro

Estructuralmente en comparación con el epineuro, el perineuro presenta diferencias llamativas que merecen ser estudiadas. Esta capa de tejido conectivo se encarga de rodear los fascículos nerviosos individuales. Esta capa es mucho más delgada que el epineuro y separa la endoneuro del epineuro (Williams, 1995).

De acuerdo con Thomas (1963) concretamente esta capa se conforma de células poligonales planas distribuidas de forma alternante, de las cuales se logra diferenciar la presencia de fibroblastos y tejido conectivo colagenoso (pág. 35), esto en contraposición a la disposición oblicua y longitudinal de las fibras de colágeno del epineuro. De forma interesante, esta disposición está dictada por las células de Schwann (Mirsky et cols, 1999, pág.198). Además de su papel estructural, la disposición en laminillas de estas células poligonales, dotan al perineuro de una función de barrera de difusión, de manera que entre más grandes sean los fascículos, de mayor tamaño serán las laminillas (Lehmann, 1957, pág. 235).

Según indica Thomas & Berthold (1993) “en mamíferos los troncos nerviosos, el perineuro contiene alrededor de 15-20 capas de células.” (pág. 28) El tipo de colágeno predominante en esta capa es tipo III, aunque el tipo I también se encuentra presente. El diámetro de las fibrillas de colágeno es sustancialmente

mucho más pequeño que las del epineuro con un promedio de 52nm, este dato fue obtenido tras la medición del nervio sural de ratas (Lorimier, 1992).

Como señala Paetau & Mellstrom et cols (1980) además de colágeno, la capa del perineuro se compone además de colágeno IV y V, fibronectina, proteoglicano de heparán sulfato y laminina (pág.47). Es importante mencionar que en esta capa se encuentran vesículas pinocíticas ampliadas, las cuales son ricas en enzimas fosforilativas, hacen creer que el perineuro actúa como barrera una de difusión metabólicamente activa, jugando un papel esencial en el mantenimiento del entorno osmótico y de la presión hidrostática dentro del endoneuro. (Shanthaveerappa & Bourne, 1966, pág.1465).

Debido a que su estructura celular se encuentra adherida y tan ajustada, con una disposición del colágeno orientado más longitudinal, el perineuro es mucho menos tolerante a la elongación que el epineuro. De acuerdo a Rydevik et al (1990) en un estudio realizado en conejos, la falla mecánica durante la elongación coincide con la ruptura del perineuro, en tanto el epineuro se mantuvo intacto, en este estudio se puso en práctica la resistencia de ambos tipos de fibras, de manera que la integridad de la difusión de barrera se mantuvo luego de 2 horas con un 15% de elongación, pero con un 27% de elongación ya se alcanzó ruptura perineural aguda. (pág. 696)

Endoneuro

La endoneuro comprende tejido conectivo libre intrafascicular, el cual no incluye los segmentos perineurales que subdividen los fascículos y que envuelven las células de Schwann, según Olsson (1990) aproximadamente entre 40-50% del espacio intrafascicular se encuentra ocupado por elementos no neurales (que no sean axones o células de Schwann), de los cuales el fluido endoneural y la matriz de tejido conectivo abarcan entre 20-30%. (pág. 265)

De forma general, la endoneuro se compone de fibras de colágeno, componentes celulares embebidos en el fluido endoneural, contenido en espacios sustanciales intrafasciculares, estas fibras nerviosas se tienden a agrupar en pequeños ramos con hendiduras. Las fibrillas de colágeno endoneurales son más pequeñas que aquellas en el epineuro cuyo rango oscila entre 30-65nm de diámetro en seres humanos. (Gamble, 1964)

Son constituyentes importantes del endoneuro fibroblastos, células endoteliales capilares, mastocitos y macrófagos, los cuales se constituyen estos últimos en las principales células presentadoras de antígenos en el nervio periférico. Se encargan de buscar proteínas extracelulares para presentárselas a células T provenientes de la circulación, de igual manera participan en la vigilancia inmune además de la reparación tisular. Al ocurrir lesión nerviosa, estos proliferan y fagocitan activamente restos de mielina. Comenta Braunewell et al (1995), que la matriz extracelular se compone fundamentalmente de glicoproteínas, glucosaminoglicanos y proteoglicanos, los más característicos son la fibronectina, tenascina C, trombospondina y proteoglicanos de condroitín sulfato como versican y decorina; todas las cuales juegan un papel fundamental durante la regeneración nerviosa. (pág. 792)

3.4.3. Anatomía de los Plexos y Nervios Periféricos

3.4.3.1. Miembro Superior

3.4.3.1.1. Plexo Cervical Superficial

El plexo cervical se conforma por las ramas anteriores de los nervios cervicales de C2 a C4, y en ocasiones por aporte de la rama anterior del nervio cervical C1. De forma característica, del plexo cervical se emiten ramas musculares (o profundas) y ramas cutáneas (o superficiales), las cuales son visibles en el triángulo cervical

posterior y salen por debajo del borde posterior del músculo esternocleidomastoideo.

En relación con las ramas musculares, se tiene la rama principal que es el N. Frénico, el cual da inervación al diafragma con fibras tanto sensitivas como motoras, y se constituye a partir de ramas anteriores de C3 a C5. Otras ramas musculares del plexo cervical dan inervación a los músculos prevertebrales y laterales como el músculo recto anterior de la cabeza, el recto lateral de la cabeza, el largo del cuello y el largo de la cabeza.

Las ramas cutáneas o superficiales son visibles en el triángulo posterior, y la conforman el N. Occipital Menor que recibe contribuciones de C2 y da sensibilidad a la piel del cuello y del cuero cabelludo posterior a la oreja. El N. Auricular mayor, que consta de ramas C2 y C3, dando sensibilidad a la piel de la región parotídea, la oreja y la zona mastoidea. El N. Cervical Transverso, conformado por los nervios cervicales de C2 y C3 dando sensibilidad a las regiones lateral y anterior del cuello. Finalmente, los N. Supraclaviculares son un grupo de nervios cutáneos conformados de C3 y C4, emergen de la parte inferior del borde posterior del músculo esternocleidomastoideo, para luego descender y dar inervación a la piel alrededor de la clavícula y el hombro, llegando inferiormente hasta la segunda costilla.

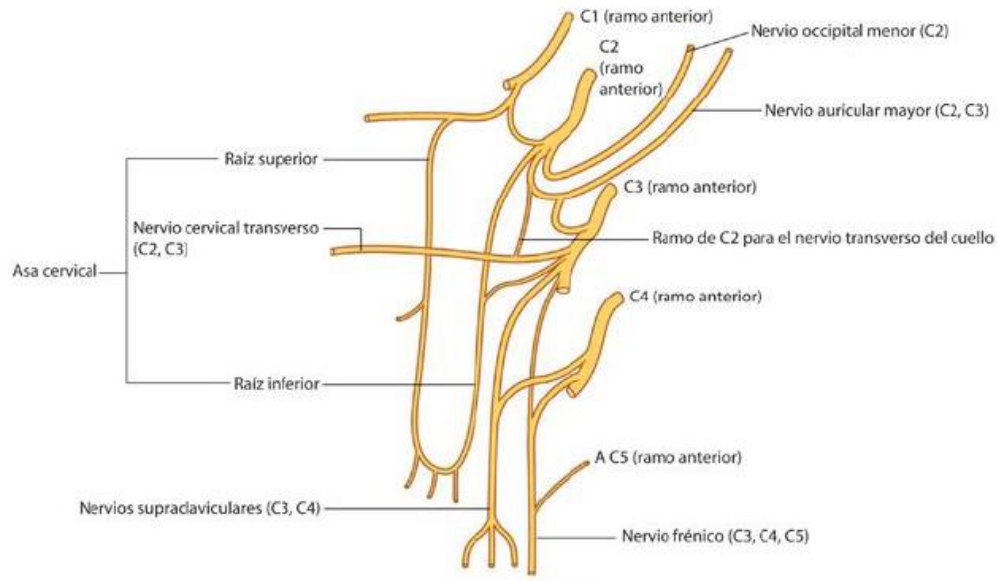


Figura 4. Plexo Cervical.

Fuente: Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. M. (2024). Gray. Anatomía para estudiantes. Elsevier Health Sciences.

3.4.3.1.2. Plexo Braquial

El plexo braquial se constituye como un plexo somático, conformado por los ramos anteriores de los nervios espinales provenientes de C5 a C8, y por la mayor parte del ramo anterior de T1. Sale del cuello, se dirige hacia lateral e inferior sobre la primera costilla, y finalmente entra en la axila.

Es importante considerar que la anatomía del plexo braquial usualmente se encuentra alterada por diferentes variaciones en su constitución, también en su trayecto, ramificación y por la distribución de los nervios. (Sunderland, 1985)

La conformación general de los plexos incluye raíces, ramas, troncos, fascículos y nervios periféricos (Bollini & Pratt, 2006). Los principales nervios que inervan la extremidad superior se originan en el plexo braquial, sobre todo en los fascículos. Las partes proximales del plexo braquial se sitúan posteriores a la arteria subclavia, en tanto que las partes más distales del plexo rodean a la arteria axilar. (Drake & Vogl, 2007, pág.656)

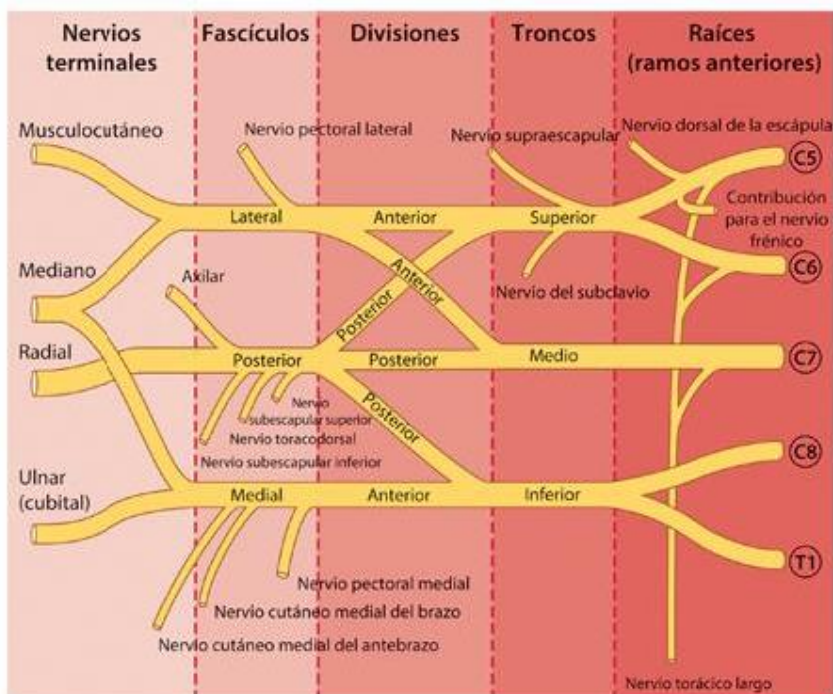


Figura 5. Plexo braquial. Esquema que muestra las diferentes partes del plexo.
 Fuente: Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. M. (2024). Gray. Anatomía para estudiantes. Elsevier Health Sciences.

De forma general, las raíces del plexo son los ramos anteriores de C5 a C8 y la mayor parte de T1. Proximal a su origen, las raíces reciben los ramos comunicantes grises del tronco simpático y así llevan las fibras posganglionares simpáticas a las raíces, para que estas sean distribuidas hacia la periferia. Posteriormente las raíces y los troncos se localizan en el triángulo posterior del cuello, atravesando entre los músculos escalenos anterior y escaleno medio, y en un plano superior y posterior a la arteria subclavia.

Siguiendo en sentido de distal a proximal, las raíces se unen conformando los tres troncos del plexo braquial, los cuales pasan lateral hacia la primera costilla y entran en la axila. De forma general, el tronco superior se forma por la unión de las raíces de C5 y C6, el tronco inferior se conforma por las raíces de C8 y T1 y el tronco medio se constituye como continuación de la raíz de C7. Cada uno de los troncos se dividen en una división anterior y en una posterior. De manera que de las tres

divisiones anteriores se originarán los nervios que darán inervación a la cara anterior del brazo y el antebrazo. Por su parte, las tres divisiones posteriores se van a combinar para inervar los compartimentos posteriores.

Previo a la conformación de los nervios terminales, se conforman los fascículos, los cuales se originan de las divisiones previamente descritas. Se identifican tres fascículos a describir; el fascículo lateral se conforma por la unión del tronco superior y medio y por ende, deriva de C5 a C7. El fascículo medial se encuentra medial a la segunda parte de la arteria axilar y es la continuación de la división anterior del tronco inferior recibiendo aportaciones de C8 y T1. Finalmente, el fascículo posterior, se encuentra posterior a la segunda parte de la arteria axilar y se forma por la unión de las tres divisiones posteriores y de forma característica, recibe aportaciones de todas las raíces del plexo braquial (C5-T1). (Drake & Vogl, 2007, pág.657)

Tanto de los troncos como de los fascículos se originan ramas a lo largo de sus respectivos trayectos. De los troncos los únicos ramos que se originan son dos nervios: el N. Supraescapular y el N. del músculo Subclavio. Del fascículo lateral se originan tres nervios de forma total o parcial: el N. Pectoral lateral, N. Musculocutáneo y la raíz lateral del N. Mediano. Del fascículo medial se originan cinco ramos: el N. Pectoral Medial, el N. Cutáneo Medial del brazo y el Cutáneo Medial del antebrazo, la raíz medial del N. Mediano y el N. Cubital.

Merece una mención especial, la existencia de ramos salientes de las raíces de los nervios, dentro de los que se describen pequeños ramos segmentarios de C5 a C8 para inervar músculos del cuello, tenemos el aporte de C5 al N. Frénico y las raíces del plexo braquial que dan origen a los N. Dorsal de la Escápula y al N. Torácico Largo.

Al final los principales cinco nervios terminales que se originan del plexo braquial son el N. Mediano, N. Radial, N. Ulnar, N. Musculocutáneo y N. Axilar.

3.4.3.2. Miembro inferior

3.4.3.2.1. Plexo Lumbosacro

De este plexo se originan nervios que entran en la extremidad inferior, desde el abdomen y la pelvis y se sitúan sobre la pared posterior del abdomen y las paredes posterolaterales de la pelvis. Los nervios que inervan los músculos de la parte anterior y medial del muslo se originan en el plexo lumbar. El resto de los músculos del muslo y todos los músculos de la pierna y pie son inervados por el plexo sacro. (Gallardo, 2007, pág.1)

Como explica Winnie et cols (1974) la localización exacta del plexo es motivo de controversia habiéndose establecido clásicamente entre los músculos psoas y cuadrado lumbar. Sin embargo, estudios más recientes iniciados por Farny, han establecido que el plexo lumbar se encuentra en el interior del músculo psoas, por delante de las apófisis transversas (Farny & Drolet, 1994)

El plexo lumbar se constituye por los ramos anteriores de los nervios espinales de L1-L3 y parte de L4. El resto del ramo anterior de L4 y el ramo anterior de L5 se combinan para formar el tronco lumbosacro, que entra en la cavidad pélvica y se une a los ramos anteriores de S1 a S3 y parte de S4 para formar el plexo sacro.

El N. Femoral se forma por ramas anteriores de L2 a L4, atraviesa el espacio que hay entre el ligamento inguinal y el borde superior de la pelvis para entrar al triángulo femoral en la cara anteromedial del muslo. Como se podrá apreciar más adelante, esta estructura tiene vital importancia para el bloqueo del canal de los aductores. El N. Femoral da inervación a los músculos del compartimiento anterior de muslo, la piel por encima de la cara anterior del muslo, la cara anteromedial de la rodilla, la cara medial de la pierna y la cara medial del pie. (Drake & Vogl, 2007, pág.494)

Por su parte el N. Obturador se origina de L2 a L4 y da inervación a todos los músculos del compartimento medial del muslo, excepto la parte del musculo aductor mayor (inervado por el N. Ciático) y el musculo pectíneo (inervado por el N. Femoral).

El N. Ciático es el mayor nervio del cuerpo y lleva contribuciones de L4 hasta S3. A través del agujero ciático mayor sale de la pelvis y entra atravesando la región glútea. Una vez en el compartimento posterior del muslo, se divide en sus dos principales ramas: el N. Peroneo Común y el N. Tibial. Propiamente el N. Ciático da inervación a todos los músculos de la cara posterior del muslo, I aparte del aductor mayor que se origina en el isquion, a todos los muslos de la pierna y del pie y finalmente, la piel de la cara lateral de la pierna y de la cara lateral y la planta del pie.

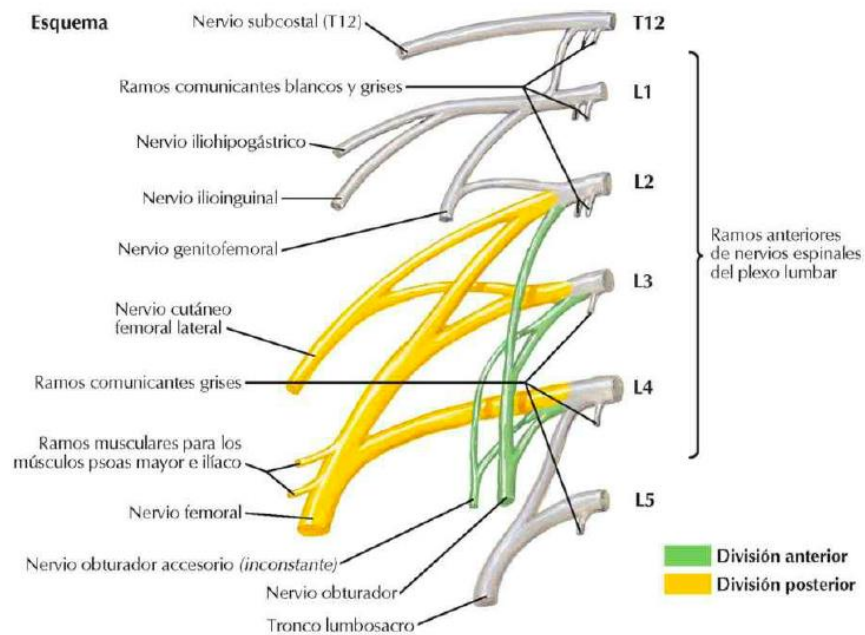


Figura 6. Plexo Lumbar.

Fuente: Netter, F. H. (Ed.). (2023). Netter. Atlas de Anatomía Humana. Abordaje Por Sistemas. Elsevier Health Sciences.

3.5. Fisiología Neuronal

3.5.1. Generalidades Fisiología Celular

Como se ha descrito en apartados anteriores, el dolor además de percibirse como una experiencia desagradable, asociada a un daño tisular actual o potencial; es también una señal de una amenaza de la cual el cuerpo debe protegerse. También, se ha comentado que está compuesto por un complejo sistema, con diferentes puntos de relevo y de sinapsis tanto a nivel medular como a nivel supraespinal, y que alteraciones en estos puntos puede conllevar a alteraciones en el procesamiento y transmisión de estas señales, dando origen al dolor crónico.

Como describe Cervero (2009), el dolor desde el punto de vista de la relación entre el estímulo y sensación dolorosos, las diferentes entidades que producen dolor se pueden clasificar en tres grupos: dolor nociceptivo, dolor inflamatorio y dolor neuropático (pág.570)

En este segmento vamos a describir los mecanismos fisiológicos implicados en la percepción y transmisión del dolor, como es que se generan las señales aferentes y la interacción que existe entre los diferentes electrolitos que permiten la generación de potenciales de acción, la dinámica molecular que ocurre en la sinapsis neuronal y la integración que ocurre en los diferentes centros que modulan el dolor, de esta manera podremos comprender como actúan los anestésicos locales y los mecanismos de acción propuestos para los diferentes fármacos coadyuvantes para el manejo del dolor postoperatorio.

3.5.2. Excitabilidad Eléctrica y Potenciales de Acción

3.5.2.1. Estructura del Canal de Sodio regulado por voltaje (Nav)

Como se ha descrito anteriormente, el canal de sodio juega un papel vital en la generación del potencial de acción, así como en la propagación del mismo a través del axón neuronal. A su vez, los canales de sodio no son solamente el sitio diana de acción de los anestésicos locales como se describirá más adelante, sino que también se ha propuesto como un objetivo dentro del mecanismo de acción de algunos coadyuvantes farmacológicos asociados a los anestésicos locales en los bloqueos perineurales.

Mediante estudios con microscopía electrónica se ha documentado que el canal de sodio regulado por voltaje tiene una glicoproteína transmembrana con forma de campana, la cual posee 4 dominios (D1-D4) y conforman el poro del canal y controlan la selectividad iónica, regiones receptoras de voltaje que rigen la función reguladora y la inactivación. Cada dominio abarca la membrana seis veces, generando seis sitios identificados como S1-S6, como señala Vadhanan et cols, (2015). Sobre este mismo punto agrega Hirschberg et al (1995) que, con la despolarización de la membrana, las cargas positivas en ella van a interactuar con los residuos de aminoácidos cargados, en dichas regiones sensibles a voltaje (S4), lo que induce un cambio conformacional del canal y lo transforman a un estado abierto.

Continuando sobre la descripción morfológica del canal de sodio Nav, tal como indica Catterall (2000) cada canal de sodio Nav es un complejo conformado por una subunidad α principal y una o más subunidades β auxiliares. La subunidad α es una proteína transmembrana de un solo polipéptido, y contiene la mayoría de los componentes claves para el funcionamiento del canal (como los dominios ya descritos D1 a D4 y el sitio de fosforilación para la modulación de las proteincinasas). Finalmente, las subunidades β son cadenas polipéptidas cortas con

un solo dominio transmembrana, éstas se unen a las alfas mediante enlaces no covalentes o de bisulfuro y la evidencia sugiere, que pueden ser importantes en la modulación de la expresión del canal, así como su localización y función.

Esta variación morfológica del canal y las respectivas variaciones inherentes, hace de los canales de sodio regulados por voltaje una superfamilia de canales regulados por voltaje, como ocurre en los canales de calcio y potasio. (Ver tabla No.1)

De esta manera, el canal puede existir fundamentalmente en tres estados: cerrado (o en reposo por debajo de 70mV), en estado abierto (sobre 40mV) o inactivado. Únicamente la forma abierta del canal es posible de conducir iones de sodio a través de él. Según comenta Lipkind & Fozzard (2005) existen sitios específicos dentro del Nav para sensar el voltaje y para la unión con los anestésicos locales y estos se han descubierto y definido dentro del Dominio D4 y en el sitio S6. Esta información también ha sido validada por Sunami et cols, (2004)

Tabla 3. Canales de sodio regulados por voltaje. SNC: sistema nervioso central, GRD: ganglio de la raíz dorsal.

Nombre	Expresión tisular	Tetrodotoxina	Canalopatías asociadas
Nav 1.1	SNC, corazón	Sensible	Epilepsia febril hereditaria
Nav 1.2	Axones amielínicos del SNC	Sensible	Epilepsia febril hereditaria
Nav 1.3	GRD fetal	Sensible	Ninguna conocida
Nav 1.4	Músculo estriado	Sensible	Parálisis periódica hiperpotasémica, paramiotonía congénita
Nav 1.5	Corazón, neuronas de embrión	Insensible	Síndrome de Brugada Síndrome de QT largo
Nav 1.6	Nódulos de Ranvier	Sensible	Ninguna conocida

Nav 1.7	SNC, GRD, neuronas simpáticas	Sensible	Eritromelalgia, trastorno doloroso extremo paroxístico, Insensibilidad congénita al dolor.
Nav 1.8	Neuronas de GRD pequeñas	Insensible	Ninguna conocida
Nav 1.9	Neuronas de GRD pequeñas	Insensible	Ninguna conocida

Fuente: Tomado de Cahalan, M. K., Stock, M. C., Ortega, R., Sharar, S. R., & Holt, N. F. (2018). Anestesia clínica. P. G. Barash, B. F. Cullen, & R. K. Stoelting (Eds.). Alphen aan den Rijn, Netherlands: Wolters Kluwer.

3.5.3. Conducción nerviosa y Potenciales de acción

Como se ha documentado desde la literatura clásica más antigua sobre electrofisiología, se sabe que los tejidos excitables como tejido cardíaco, músculo y nervio, mantienen un desequilibrio electroquímico hacia ambos lados de la membrana, estableciendo lo que se ha denominado como potencial de membrana en reposo (PMR). Esto es fundamental, dado que para la transmisión de los impulsos eléctricos por la membrana celular se constituye como la base de la transducción de señales a lo largo de las fibras nerviosas, y que la energía que es fundamental tanto para la generación como para la conservación del potencial eléctrico se origina a raíz de este desequilibrio iónico hacia ambos lados de la membrana celular, la cual debe ser semipermeable para estos iones como describe Hodgkin & Katz (1949).

Así descrito, este PMR se ha determinado que fluctúa entre -60 a -70mV en las neuronas y por convención, el potencial eléctrico extracelular es de 0, de manera que el potencial intracelular es negativo en relación con el extracelular. El PMR se determina fundamentalmente por la diferencia entre la concentración intracelular y extracelular de sus principales iones hacia ambos lados de la membrana; el sodio y

el potasio. En estado de reposo, las neuronas son más permeables a los iones de potasio que a los de sodio, porque hay canales por los que sale el potasio, de esta manera, el potencial de membrana se aproxima más hacia el equilibrio con el potasio ($E_K -80mV$), que con el sodio ($E_{Na} +60mV$). El mantenimiento del gradiente iónico se garantiza gracias a la bomba de Na-K-ATPasa, además de otras bombas proteínicas, transportadores y canales (todas dependientes del trifosfato de adenosina o ATP).

A manera de integrar los eventos fisiológicos con sus respectivas estructuras anatómicas; los impulsos eléctricos se conducen a lo largo de los axones (fibras nerviosas), en la forma de potenciales de acción y de forma característica, como describe Hodgkin & Huxley (1952), se manifiestan como descargas o picos breves y localizados, de carga positiva, o despolarizaciones en la membrana celular causadas por la entrada rápida de iones de sodio “a favor” de su gradiente electroquímico. Este impulso se puede originar en el soma neuronal o en el nervio terminal por un complejo de ligando-receptor. Es necesario que el impulso generado o bien, la sumatoria de varios estímulos sea lo suficientemente grande para alcanzar el umbral de carga determinado, y así dar paso a la formación de un potencial de acción, generando una despolarización todavía mayor, por lo que se ha descrito como un fenómeno del “todo o nada” como describió Sigworth & Neher (1980)

La entrada masiva de iones de sodio hará que el potencial de membrana alcance aproximadamente un máximo de $+50mV$, y justo en este punto se da el cierre de canales de sodio y la apertura de canales de salida de potasio, dando fin a la despolarización e inicio a la repolarización de la membrana. Con la salida masiva del principal ion intracelular, el potencial de membrana se torna negativo. Un breve periodo refractario surge luego de cada potencial de acción, cuya función es impedir la transmisión retrógrada de dicho potencial en las membranas que han sido activadas previamente, como señala Hodgkin & Huxley (1952). Durante este

periodo refractario, la membrana celular es incapaz de poder despolarizarse y generar un nuevo potencial de acción.

La finalidad de este potencial de acción puede culminar en diferentes eventos; puede mediante sinapsis con otras neuronas, hacer propagación del potencial y transmisión de la estimulación hacia otras regiones. La llegada del potencial de acción a la sinapsis neuronal, conlleva a la apertura de canales de calcio, cuyo incremento intracelular activará la translocación y liberación de vesículas que contienen neurotransmisores sintetizados desde el núcleo neuronal y transportados hasta la sinapsis mediante el transporte axonal. La liberación de neurotransmisores, según su naturaleza, ejercerán efectos estimuladores o inhibitorios al unirse a su receptor específico en la membrana postsináptica y de esta manera, ejercerán cambios fisiológicos en la célula diana.

3.5.4. Conformación del canal Nav

Para comprender la interacción que existe entre el canal de sodio Nav y los anestésicos locales y algunos coadyuvantes farmacológicos, es fundamental entender la manera en la que el canal puede transicionar mediante cambios conformacionales, de un estado abierto a uno cerrado o bien, a uno inactivo.

En los momentos en los cuales no existe ningún estímulo, estos canales se encuentran de forma generalizada en un estado de reposo o cerrados. Al momento que llega una despolarización de la membrana, ocurre una interacción entre las cargas positivas en ella con los residuos de aminoácidos cargados, que se encuentran en las antes descritas regiones sensibles a voltaje o S4, así como lo describe Hirschberg et al (1995). De esta interacción sucederá un cambio conformacional en el canal pasándolo de un estado cerrado a uno abierto y a través del poro ya conformado y revestido con residuos cargados negativamente es que comenzarán a transitar de manera veloz los iones de sodio

Indica Heinemann et al. (1992) que, el hecho de que el canal sea más selectivo a un ión u otro, va a depender justamente de estos residuos de aminoácidos, ya que los cambios en su composición hacen variar la permeabilidad a otros cationes como el potasio o el calcio.

En cuestión de milisegundos una vez abiertos los canales, se da inicio a un fenómeno de transición hacia una conformación al estado inactivo, esto dependerá según la frecuencia y el voltaje del estímulo despolarizante inicial, dado que el canal puede entrar en una inactivación rápida o lenta, lo que es propiamente entrar en un estado refractario para repetir la despolarización antes de reestablecer el estado cerrado. En referencia a la fase de inactivación rápida, es mediada por un polipéptido corto móvil en forma de bucle que se conecta con los dominios D3 y D4 que cierran el canal por dentro de la célula como un mecanismo de bisagra. Esto ocurre en cuestión de un milisegundo y es en esta fase, cuando el canal es sensible a la acción de los anestésicos locales.

De acuerdo a Stühmer et al (1989) y a otra publicación hecha por West et al (1992); existe la participación de tres aminoácidos característicos que son fuertemente hidrófobos (isoleucina, fenilalanina y metionina), los cuales impresionan tener un papel determinante en la conformación estructural del canal Nav para su activación rápida, de esta forma la rotura del bucle o cualquier cambio en la hidrofobicidad de los aminoácidos suspende por completo la activación rápida. Por otra parte, la activación lenta dura segundos o minutos, su mecanismo no está bien comprendido y es resistente al efecto farmacodinámico de los anestésicos locales; además, con frecuencia ocurre en un estado de despolarización sostenida, lo cual es importante para la regulación de la excitabilidad de la membrana.

3.5.5. Transmisión del Dolor

Gracias al amplio desarrollo en la biología molecular y de la neuroimagen funcional (electroencefalografía y resonancia magnética) se ha logrado dilucidar muchos

aspectos que antes se ignoraban sobre la percepción, transmisión y modulación del dolor. La forma en la que nuestro organismo percibe el estímulo como doloroso y los mecanismos que existen en nuestro sistema nervioso para generar una respuesta, así como las estructuras anatómicas que se encuentran implicadas.

Fue a inicios del siglo XX cuando Sherrington (1906) introdujo el término y desarrolló el concepto de nocicepción (proviene del latín *nocere*:dañar), en el entendido que los estímulos determinados como “nociceptivos” se caracterizan por representar una amenaza a la integridad del organismo y activa un grupo de órganos sensoriales. Lejos de limitarse únicamente como un mecanismo cuyo eje consiste en activación de receptor con aferencia hacia un centro integrador, donde se ejecuta una respuesta efectora, el dolor se encuentra inherentemente entrelazado con un componente emocional y afectivo.

Sobre este aspecto, Auvray et al, (2010) explica que, en la elaboración de una percepción identificada como dolor, el cerebro entrelaza sensación, emoción y cognición (p.214). De esta manera, a diferencia de otros sistemas sensoriales, el dolor se distingue precisamente por esta característica donde la sensación, la emoción y la cognición se encuentra íntimamente relacionadas. Esta relación está tan ampliamente descrita, como comenta Plaghki (2018) “el estudio del dolor se vuelve difícil por una serie de factores cuya complejidad es superior a la de los fenómenos biológicos: dependen del estado afectivo, así como de la motivación de la persona y de factores cognitivos como la experiencia vivida, las expectativas y el contexto” (p.2)

Existen diferentes tipos de receptores, y cada receptor es capaz de transmitir solamente un tipo de energía (térmica, química, electromagnética, mecánica, etc.) y dentro de un rango determinado. Mediante el mecanismo de transducción sensorial, la energía percibida por los receptores se convierte en potencial de receptor el cual, de alcanzar el umbral descrito anteriormente, se convertirá en un potencial de acción, en lo que se denomina codificación neuronal. (Plaghki et al,

2018, p.2) Es importante recordar que las neuronas solamente se van a comunicar mediante señales eléctricas, en la forma de potenciales de acción que culminarán regulando la liberación de neurotransmisores así como la activación o inactivación de otras neuronas que se encuentren en comunicación mediante sinapsis.

3.5.6. Nociceptores y Mecanismos periféricos de la nocicepción

En este segmento, se realizará un repaso concreto sobre los mecanismos moleculares y fisiológicos implicados tanto en la percepción como en la transmisión de los estímulos nociceptivos. Los nociceptores ya descritos anteriormente, van a estar en continuidad con la fibra neuronal. Esta fibra neuronal no es uniforme, sino que, muestra importantes diferencias y funciones de acuerdo con sus características morfológicas como lo son su diámetro y por la presencia o no de mielina. Estas características van a dotar a la fibra nerviosa de diferentes funciones dentro del sistema somato sensitivo de nuestro organismo (Ver Tabla 4.)

Tabla 4. Clasificación de las fibras nerviosas

Clasificación	Diámetro (µm)	Mielina	Conducción (m/s)	Localización	Función
Aα, Aβ	6-22	Sí	30-120	Aferentes/eferentes de músculos y articulaciones	Motor y propiocepción
Aγ	3-6	Sí	15-35	Eferente al huso muscular	Tono muscular
Aδ	1-4	Sí	5-25	Aferente del nervio sensitivo	Dolor, tacto y temperatura
B	<3	Sí	3-15	Simpático preganglionar	Función autónoma

C	0.3-1.3	No	0.7-1.3	Simpático posganglionar Aferente del nervio sensitivo	Función autónoma Dolor y temperatura
----------	---------	----	---------	--	---

Fuente: Cahalan, M. K., Stock, M. C., Ortega, R., Sharar, S. R., & Holt, N. F. (2018). Anestesia clínica. P. G. Barash, B. F. Cullen, & R. K. Stoelting (Eds.). Alphen aan den Rijn, Netherlands: Wolters Kluwer.

De esta manera, las fibras nerviosas encargadas concretamente de transmitir la información dolorosa propiamente son las fibras A δ y las fibras tipo C, las cuales a pesar de transmitir en principio el mismo tipo de información presentan importantes diferencias fisiológicas. Sobre este punto indica Handwerker & Kopal (1993) que “las fibras tipo C constituyen entre el 60-90% de todas las fibras aferentes cutáneas y de casi todas las fibras aferentes viscerales, el grupo principal es indudablemente el de los nociceptores polimodales” (p.639)

Quizás la diferencia en términos prácticos más consolidada, estudiada y descrita entre las fibras A δ y las fibras tipo C, es el tipo de dolor que manifiestan. Las fibras tipo A δ se caracterizan por transmitir un dolor mejor localizado, que tiende a ser mejor discriminado y con una intensidad más marcada; en tanto, las fibras tipo C tienden a manifestar un dolor de un carácter más sordo, mal localizado o difuso pero igualmente intenso. (Barret & Barman, 2016, p.161) La explicación fisiológica se debe a que los nociceptores cuyos axones sean de fibras tipo A δ van a presentar una cubierta de mielina de 2 a 5 μ m de diámetro lo que genera una velocidad de conducción mucho mayor entre 12-35m/s en comparación con las fibras tipo C que carecen de recubrimiento de mielina y cuya velocidad de conducción es mucho menor entre 0.2-5m/s.

La activación de las fibras tipo A δ producen liberación de glutamato (neurotransmisor excitador), dando origen al primer dolor o también llamado dolor rápido o epicrítico. En contraste a esto, la activación de fibras tipo C produce

liberación de glutamato y de sustancia P, causando el segundo dolor o dolor tardío o dolor protopático con las características anteriormente descritas.

La sustancia P consiste en 11 aminoácidos residuales y se encuentra tanto en neuronas a nivel entérico como en el sistema nervioso en las terminaciones de neuronas aferentes primarias de la médula espinal actuando probablemente como mediadora de la primera sinapsis en las vías para la transmisión del dolor en la asta dorsal, de esta manera, se puede comprender el papel modulador que ejerce sobre el glutamato al liberarse ambos por las fibras tipo C. (Barret & Barman, 2016, p.153)

3.5.6.1. Clasificación funcional de los nociceptores

Desde un punto de vista fisiológicos, los nociceptores se pueden dividir en dos grandes grupos; los nociceptores mielinizados y los no mielinizados, a su vez estos últimos se clasifican en dos subgrupos: los peptidérgicos y los no peptidérgicos. Los nociceptores peptidérgicos se caracterizan, como su nombre lo sugiere, en la interacción con péptidos como la sustancia P que es sensible al factor de crecimiento nervioso o NGF (*neurogen growing factor*) el cual es originado por fibroblastos, células de Schwann y queratinocitos. Estos nociceptores participan en la inflamación neurógena por estimulación de péptidos vasoactivos, ya sea por activación directa o indirecta con la desgranulación de mastocitos y la consecuente liberación de histamina. Estas fibras ingresan por la asta dorsal sensitiva de la médula espinal y se integra en la capa I y Ilo (*outer*) en la sustancia gris.

Los nociceptores no peptidérgicos, como su nombre lo indican, no interactúan con péptidos como la sustancia P ni el con el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), sino que, responden a la interacción entre una proteína kinasa denominada RET que actúa como receptor específico para GDNF (factor neurotrófico derivado de las células gliales).

La unión entre este receptor y su sustrato; generan cambios intracelulares que culminan puntualmente con la expresión de mayor cantidad de receptores purinérgicos como el P2X3 (cuyo ligando natural es el trifosfato de adenosina o ATP) y también con el aumento en la concentración de canales de sodio regulados por voltaje Nav 1.8 resistente a la tetrodotoxina, estos cambios favorecerán la entrada de calcio y sodio hacia el interior generando mayor despolarización y mayor transmisión de la nocicepción, cuyas vías se unen en la médula espinal en la capa Ili (inner) de las láminas de Rexed. Como se logra apreciar, en este mecanismo no participan los receptores ionotrópicos vaniloide no selectivo (TRPV1) como se verá más adelante, juega un papel fundamental en la transmisión de la nocicepción.

Retomando el planteamiento inicial, tenemos al segundo gran grupo de nociceptores; los mielinizados. Concretamente estos receptores si interactúan con el CGRP y expresa receptores para neurotrofinas de la familia del NGF (TrkA, TrkB y TrkC) y también para un receptor de temperaturas elevadas el TRPV2. Posteriormente, ingresan a la médula espinal hacia la capa I y otras más profundas del asta dorsal.

3.5.6.2. Tipos de receptores en la membrana de los nociceptores.

Los receptores que forman parte del mecanismo nociceptivo se pueden eventualmente clasificar en tres grupos: los receptores de potencial transitorio V, los receptores purinérgicos y los canales iónicos sensibles al ácido. Los primeros corresponden a una familia de receptores ampliamente estudiados de tipo ionotrópicos vaniloide no selectivo o de potencial receptor transitorio V1 (TRVP: transient receptor potential) y la V proviene de un grupo de químicos llamado vaniloides, que se activan por químicos como la capsaicina, ácidos o calor intenso y se localizan en las terminaciones libres de los nervios sensoriales. Otro tipo de estímulos mecánicos, químicos o como el frío nocivo, activan otro tipo de receptores llamados TRPA1 (A proviene de la ankirina) y los TRPM8 que se activan por el frío moderado (de ahí proviene la letra M). Las sensaciones tipo quemadura se

transmiten por fibras tipo C polimodales que se encuentran ampliamente distribuidos en los músculos, en tejido cutáneo, articulaciones y en vísceras.

El segundo grupo de receptores consiste en receptores purinérgicos, que pueden ser ionotrópicos como el P2X o metabotrópicos como el P2Y (los cuales tienen al ATP como ligando). Por ejemplo; el receptor purinérgico P2X3 se encuentra sólo en neuronas no peptidérgicas y una vez que el ATP se hidrolice, la adenosina hace sinergismo con receptores P1 (purinérgico 1) en los nociceptores. Finalmente, el tercer grupo corresponde a una familia de canales iónicos sensibles al ácido o receptores de la acidez, como el ASIC (acid-sensing ion channel) y que son una superfamilia de canales de sodio inhibidos por amiloride, estos receptores se activan por cambios en el pH dentro de la célula en un rango fisiológico y median el dolor inducido por ácido.

La activación el receptor TRPV1 se da por calor con temperaturas mayores a 48 °C y presentan un umbral que tiende a fluctuar con cambios químicos (en el pH) y térmicos alrededor del mismo. Al activarse, se genera una entrada de calcio lo que activa una proteína quinasa A (PKA) y esta estimula la liberación de péptidos contenidos dentro de vesículas mediante exocitosis. La regulación de este mecanismo lo ejerce la inhibición de la PKA al ser desfosforilada por la calcineurina, la cual depende de la formación del complejo calcio-calmodulina para su función. Como dato interesante, todo el calcio que participa dentro de la señalización intracelular proviene del espacio extracelular, dado que las neuronas no cuentan con retículo sarcoplásmico donde pueda ser almacenado, a diferencia del músculo cardíaco. Entonces, ingresa el calcio desde el exterior, con la generación posterior de estímulos que si mediante sumatoria llegasen a alcanzar el nivel umbral se originaría una despolarización con la participación de canales de sodio regulados por voltaje Nav 1.8 y Nav 1.9.

La modulación de todo este mecanismo de señalización intracelular a partir de los receptores ubicados en los nociceptores, se da mediante segundos mensajeros. Al

fosforilarse el receptor TRPV1 se inhibe el mecanismo, el aporte de este fosfato puede provenir de PKA cuya acción se activa mediante proteínas Gs (stimulant) o Gi (inhibitory) o por PKC que actúan mediante proteínas Gq con la activación de la fosfolipasa tipo C (PLC), el cual a su vez depende del mencionado TrkA con alta afinidad por el NGF.

3.5.7. Relación entre nocicepción e inflamación

La nocicepción y la inflamación se encuentran íntimamente relacionadas, esta actividad está mediada por sustancias neuroactivas que permiten que fenómenos inflamatorios y sus moléculas implicadas, activen de forma directa o indirecta diferentes mecanismos nociceptivos. De manera concreta, de acuerdo con su origen, estas sustancias neuroactivas se pueden clasificar en tres grandes grupos: sustancias provenientes de células dañadas, sustancias que son directamente liberadas por células del sistema inmunológico y sustancias que son liberados por los mismos nociceptores.

Al ocurrir una lesión tisular, los componentes intracelulares son liberados hacia el exterior sirviendo como sustancias neuroactivas. Entre ellas, el trifosfato de adenosina (ATP) se libera ya que se encuentra en el citosol en grandes cantidades como cofactor enzimático en múltiples reacciones metabólicas y sirve como ligando para el receptor purinérgico P2X3, de igual forma los hidrogeniones (H⁺) actúan como excitadores uniéndose al previamente mencionado receptor ASIC-1 (canales iónicos sensibles al ácido) y sensibilizan al receptor TRPV1; todo esto da lugar a la apertura de canales catiónicos y a la despolarización de la fibra nerviosa con aumento del envío de estímulos nociceptivos hacia la médula espinal.

Las células que conforman el sistema inmunitario como mastocitos y macrófagos (que actúa como célula presentadora de antígenos), al encontrarse activadas inician la liberación de gran cantidad de mediadores inflamatorios como bradiquininas, histamina, serotonina, NGF (factor de crecimiento nervioso), TNF- α (factor de

necrosis tumoral), IL-1, IL-6 e IL-8 entre otros. Es importante mencionar que la IL-8 participa en la liberación del NPY (neuropéptido Y) a partir de las fibras posganglionares del sistema nervioso simpático. Estas moléculas generan un modelo convergente que culminan con la unión de receptores específicos que fosforilan proteínas kinasas específicas, y estas van a producir como resultado un incremento en la eficacia de la conductancia de canales de sodio regulados por voltaje como los Nav 1.8 (sensibles a TTX) y Nav 1.9 (resistente a TTX) y también una disminución en el umbral de activación de los receptores TRPV1. Finalmente, los mismos nociceptores son capaces de activarse o sensibilizarse a sí mismos, de forma directa o indirecta mediante la exocitosis de vesículas con péptidos como la sustancia P, NK-A (neuroquinina A) y CGRP. La noxa que genera lesión tisular estimulará la degradación de fosfolípidos conformantes de la membrana celular, y con efecto catalizador de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico dará lugar a la formación de prostaglandinas (PGE2) y tromboxanos (TXA2) a partir de la primera y leucotrienos a partir de la segunda

Esta liberación de mediadores por los mismos nociceptores se reviste de una importancia particular en la génesis de la inflamación neurógena, la cual se origina por el fenómeno de reclutamiento adicional de fibras nerviosas adyacentes activadas o sensibilizadas, mediante reflejos axonales, lo cual permite amplificar el mensaje (Schaible et al., 2005, p. 77)

Existen sustancias neuroactivas capaces de generar cambios a nivel genético, alterar la transcripción de proteína al unirse a elementos de respuesta específicos en el ADN de las células, como es el caso del NGF, que al ser liberado, se une a los receptores de alta afinidad TrkA y conforman un complejo NGF-TrkA que se internaliza y llega hasta el núcleo donde genera cambios en la transcripción de proteínas incrementando la producción de canales iónicos y la síntesis de precursores de algunos péptidos. Este proceso culminará con la expresión de más TRPV1 y de canales de sodio regulados por voltaje como los Nav1.8, y liberación de una mayor cantidad de péptidos como Sustancia P, neurocinina A y CGRP en la

periferia. En tanto a nivel central, se puede evidenciar una mayor concentración de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) el cual se ha asociado a mecanismos que producen persistencia a largo plazo de estados como la hiperalgesia primaria y secundaria.

3.5.8. Mecanismos espinales de la nocicepción

Hasta este punto las fibras nerviosas tanto Adelta como tipo C ingresan por la asta dorsal sensitiva en la médula espinal y se dividen en una rama ascendente y otra descendente que emiten colaterales hacia algunos de los segmentos adyacentes de la asta. La llegada de mensajes provenientes de la periferia hacia las neuronas espinales va a depender de dos tipos de moléculas: los aminoácidos excitadores, que se constituyen como el neurotransmisor propiamente y los neuropéptidos que tienen una función moduladora sobre los neurotransmisores.

Estos mecanismos reguladores se encuentran dirigidos por receptores presinápticos, estos pueden clasificarse en dos familias; los pronociceptivos y los antinociceptivos. Dentro de los pronociceptivos se encuentran receptores como los purinérgicos P2X, el ATP, receptor serotoninérgico 5-HT₃ y los receptores EP para las prostaglandinas. Entre los receptores antinociceptivos se encuentra el receptor GABA_B, los receptores presinápticos alfa 2, los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, así como los receptores opioides en orden de importancia: mu, delta y finalmente kappa.

Los receptores de glutamato y del aspartato se dividen en tres grandes familias, las dos primeras tienen un canal iónico que regula la entrada de cationes y se distinguen según sus ligandos, los receptores amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalona (AMPA)/kainato y los receptores NMDA. La tercera familia se compone de receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G.

Comprendiendo entonces cuál es la participación que tienen las principales moléculas encargadas de la transmisión de la nocicepción hasta la médula espinal, es que se ha clasificado mediante estudios electrofisiológicos la existencia dos grupos principales de neuronas que se encargan de responder a estos estímulos nociceptivos; las primeras neuronas nociceptivas específicas se encargan de responder al estímulo nociceptivo y su soma se encuentra en la capa I de Rexed y las segundas corresponden a ellos de forma preferente pero no exclusiva llamadas neuronas convergentes y sus somas se localizan en la capa V de Rexed y también en capas más superficiales.

Lejos de lo que se consideraba anteriormente, al día de hoy se comprende que en condiciones fisiológicamente normales, un estímulo nociceptivo va a activar no solo a un grupo de neuronas que generan el potencial de acción, sino que también de manera subliminar va a activar a una franja de neuronas adyacentes como indica (Wall, 1979, p.253) . En pacientes en los que un estímulo normal se interpreta como doloroso, se cree que una estimulación de este grupo de neuronas va a activar mecanismos excitadores o habría un déficit de mecanismos inhibidores, desencadenando una actividad neuronal anormal que va a ser elaborada en la médula y luego transmitida al cerebro, donde llega a ser descodificada en forma de alodinia.

Los mensajes nociceptivos cruzan la línea media a la altura de la comisura gris anterior, tras ser retransmitida por las neuronas de la asta posterior y luego sigue las vías ascendentes anterolaterales. Luego estas proyecciones, son recibidas por la formación reticular bulbar, mesencéfalo y el tálamo principalmente y de forma secundaria también llegan al núcleo del fascículo solitario y el bulbo ventrolateral y aunque estas no actúan directamente en la percepción dolorosa intervienen en respuestas vegetativas a estas como lo son el aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial.

Siguiendo la distribución anatómica, el haz espinotalámico reúne a las neuronas que siguen el cuadrante anterolateral de la médula espinal, del lado contralateral a su lado de origen. Las neuronas que provienen del asta posterior (haz neoespinotalámico) se proyectan hacia el tálamo lateral (núcleo ventral posterolateral y grupo posterior). En tanto las neuronas procedentes de las capas VII y VIII del asta anterior (haz paleoespinotalámico) terminan en las regiones medias del tálamo (núcleo central lateral). Un grupo particular de neuronas que se origina de la capa I se dirigen hacia el núcleo medio (Sm) y la parte posterior del núcleo ventromedial.

De todas las estructuras anatómicas implicadas en las vías nociceptivas, por mucho la mejor estudiada es el tálamo, lugar donde se encuentran los relevos principales de todas las informaciones sensoriales que viajan hacia la corteza somatosensitiva. De forma concreta la información nociceptiva alcanza el tálamo de forma directa mediante las vías espinotalámicas o de forma indirecta (previo relevo en la formación reticular) en las llamadas vías espinoreticulotalámicas.

Destaca Villanueva et al., (1996) que si bien la formación reticular tiene una importante participación de neuronas activadas por estímulos nociceptivos, el subnúcleo reticular dorsal (localizado en la parte caudal del bulbo raquídeo) puede desempeñar un papel especial en el dolor, ya que sus neuronas se proyectan de forma excesiva sobre el tálamo medio y generan por ende un enlace intermedio las vías espinoreticulotalámicas. Por su parte, el bulbo ventrolateral controla las neuronas preganglionares simpáticas y al núcleo del tracto solitario, las cuales son las principales estructuras involucradas en la regulación del sistema parasimpático mediante el núcleo ambiguo y motor dorsal del vago (Lima, 2009, p.477)

Desde un punto de vista funcional y anatómico, las vías que terminan en el tálamo lateral se encargan del componente sensorial discriminativo del dolor y se expresa por participación de neuronas de los núcleos ventroposterolateral para el cuerpo y el ventro posteromedial para el área trigeminal y las vías que terminan en el tálamo

medial, fundamentalmente de los núcleos intralaminares que no reciben aferencias directas desde la médula sino indirectas desde la formación reticular son las que participan en el componente afectivo y motivacional del dolor. (Monconduit & Villanueva, 2007, p.2299)

3.5.9. Mecanismos cerebrales involucrados en el sistema nociceptivo y vegetativo

La interpretación y comprensión de las vías nociceptivas mediadas por el tracto espinotalámico y el espino-reticulotalámico resulta un poco más sencilla de visualizar, quizás en parte por el sentido unidireccional que supone el sistema de tres neuronas y sus respectivas sinapsis. Para lograr comprender a nivel central, como el sistema nociceptivo y sus otras vías llegan a tener implicaciones tanto afectivas, cognitivas, emocionales y vegetativas, resulta mucho más complejo. Para esta iniciativa, se debe comprender que todos los mensajes nociceptivos que no son transmitidos por la vía espinotalámica ni espino-reticulotalámica llegan a activar numerosos centros cerebrales tanto de forma directa como indirecta.

Existen integrados a este sistema numerosas conexiones vegetativas que tienen importante influencia en el sistema cardiovascular y cuyo principal efector es el bulbo ventrolateral que controla las fibras preganglionares simpáticas, de esta forma en la regulación de la presión arterial no solamente participan barorreceptores y quimiorreceptores, sino que también el sistema nociceptivo.

En contraposición la regulación parasimpática participa el núcleo del tracto solitario quien recibe aferencias de los pares craneales VII, IX, X y aferencias al núcleo ambiguo y al núcleo motor del N.Vago. Por su parte, la amígdala tiene importante relación en el estado mental y emocional. La médula rostral ventromedial y la sustancia gris periacueductal controlan la actividad neuronal del asta posterior de la médula espinal. Otro aspecto importante a analizar es la implicación entre el dolor y el estrés; en esta relación participa el área parabraquial, que se localiza a la altura

del mesencéfalo y que participa en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-corticotrópico por la hormona CRH (hormona reguladora de corticotropina) y la ACTH (hormona adrenocorticotropa).

3.5.10. Mecanismos Centrales y Modulación del dolor

3.5.10.1. Vías Ascendentes del Dolor

Como se describió anteriormente, estas vías se encargan de transmitir la información nociceptiva desde la médula espinal hasta las estructuras centrales superiores y su nombre reside en el lugar donde finalizan sus axones respectivos.

3.5.10.1.1. Haz Espinotalámico

Este haz incluye el tracto neoespinotalámico y el paleoespinotalámico. Inicia ascendiendo por el lado contralateral al origen de la entrada donde se origina su estimulación y como su nombre lo indica, el tálamo es el sitio diana principal. Sus neuronas se localizan en las láminas o capas I y V de la médula espinal, aunque pueden proyectarse en otras láminas desde posterior hacia más anterior (II, IV, VI, VII, VIII y X) y reciben información de nociceptores localizados en piel, músculos, articulaciones y vísceras.

Sus haces discurren en la región lateral del tálamo que contiene los núcleos ventroposterolateral y ventroposteromedial. También posee fibras que llegan al núcleo intralaminar que desarrolla un papel fundamental en el aspecto afectivo-motivacional al dolor. Otras dianas son la formación reticular, la sustancia gris periacueductal (SGPA) y el núcleo accumbens. (Vidal et al., 2019)

3.5.10.1.2. Haz Espinorreticular

Sus neuronas se encuentran localizadas en las láminas VII y VIII principalmente, aunque pueden encontrarse también en menor cuantía en las láminas I, V y X y en ocasiones, en el núcleo espinal lateral. De igual manera sus axones ascienden contralateralmente respecto al origen de las fibras aferentes sensitivas hacia dos estructuras dianas fundamentales en el tallo encefálico: el núcleo precerebelar en la formación reticular ponto-bulbar medial encargado de regular los mecanismos de la nocicepción. Otras estructuras que también forman parte de esta vía son el núcleo paragigantocelular reticular dorsal y lateral (NPGC), el núcleo magno del rafe (NMR) y al locus coeruleus (LC), entre otros. Su función fundamental es la regulación del componente afectivo-motivacional del dolor, al igual que la integración con respuestas vegetativas asociadas al dolor

3.5.10.1.3. Haz Espinomesencefálico

Como lo sugiere su nombre, los axones de esta vía hace sinapsis con estructuras mesencefálicas como SGPA, el núcleo dorsal del rafe (NDR), núcleo cuneiforme y capas profundas del colículo superior, núcleo rojo y núcleo de Edinger-Westphal. Las neuronas se localizan en las láminas I, II, IV, V, VI principalmente.

De forma similar al haz espinorreticular es responsable de las respuestas afectivo-emocionales al dolor pero también tiene un papel en la coordinación descendente de la nocicepción como parte del mecanismo modulador del dolor. Esto último se ha demostrado en animales en los cuales al estimular el SGPA se genera un efecto analgésico importante de axones que terminen en la porción más dorsal, sin embargo, axones que terminen en su porción más ventral más bien impresionan tener un mecanismo inhibitorio de esta vía. (Vidal et al., 2019)

3.5.10.1.4. Otras Vías Ascendentes

Otras vías que se han descrito mediante estudios son el haz espino-parabraquial (cuyo destino es el núcleo parabraquial), el haz espinohipotalámico y el haz espinocervical (cuya sinapsis ocurre a nivel de los segmentos C1-C3). Todas estas vías se encuentran íntimamente conectadas

3.5.10.2. Vías Descendentes del Dolor

La respuesta al estímulo nociceptivo que se va a originar en las regiones supraespinales, la cual se ha considerado es equilibrada, va a ser transmitida por la activación de vías descendentes del dolor. De forma característica estas vías tienen cualidades bidireccionales, lo que quiere decir que tanto proyecciones de vías tanto ascendentes como descendentes pueden participar en la transmisión de esta respuesta y también, los mecanismos pueden ser directos en donde núcleos concretos envían referencias hacia la médula espinal o bien indirectos, donde participan estructuras intermedias que sirven de proyección hacia la médula espinal. (Vidal et al., 2019)

Sin bien es cierto se han descrito estructuras con un papel preponderante como el haz corticoespinal (vías que se originan en la corteza) o en el hipotálamo (en el núcleo paraventricular) y amígdala, lo cierto es que los núcleos del tallo encefálico son los más importantes reguladores descendentes del dolor, cuyo resultado puede ser la inhibición o facilitación de la información nociceptiva como parte de sus propiedades neuromoduladoras.

3.5.10.2.1. Influencias Inhibitorias descendentes

Mediante estimulación experimental se ha demostrado que la estimulación de neuronas de la SGPA, de la médula rostral ventromedial (MRV) donde se encuentra el NMR y de las neuronas del NPGC se induce una respuesta analgésica sostenida.

Este efecto se ha asociado con vías descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas. Estas últimas se han relacionado debido a que con la estimulación eléctrica se genera un aumento en las concentraciones de noradrenalina (NA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), generando un efecto antinociceptivo, de manera que recobran gran importancia estructuras noradrenérgicas como el locus coeruleus y el locus subcoeruleus.

Se ha descrito que entre la SGPA y la formación reticular se generan proyecciones hacia la MRV conformando un circuito inhibitorio

3.5.10.2.2. Influencias Facilitadoras descendentes

A diferencia de los mecanismos inhibitorios, estos no se han dilucidado tan fácilmente. La estructura que más se ha estudiado a este nivel es el núcleo reticular dorsal (NRD), la cual desempeña un papel pronociceptivo, dado que, al lesionarlo experimentalmente, se disminuye el comportamiento de dolor inducido por formalina. Otra estructura con influencia facilitadora descrita es la MRV y se cree que tiene un papel en la potenciación del dolor de tipo neuropático. Se cree que las células dentro de la MRV pueden producir tanto analgesia o potenciación del dolor según la intensidad de su activación; de manera que se genera analgesia cuando se da estimulación de alta intensidad (células denominadas off), en tanto que una estimulación de baja intensidad genera una facilitación del comportamiento nociceptivo (mediante células denominadas on).

3.6. Clasificación del dolor

Retomando la definición establecida por la International Association for the Study of Pain (IASP) como una “experiencia sensorial y emocional asociada o no a una lesión tisular”, se encuentra de forma intrínseca su componente subjetivo cuyas dimensiones resultan de mecanismos complejos y que por lo tanto, la valoración que le acompaña es de igual forma compleja.

A la hora de explorar al paciente con dolor, es importante además de realizar una valoración completa sobre las características del dolor como su irradiación (si se trata de un dolor localizado o si migra hacia otras regiones del cuerpo), la localización anatómica, la intensidad para la cual existen diferentes escalas de evaluación del dolor, el carácter del dolor (aquí se evidencia el carácter subjetivo del dolor) que puede ser definido como opresivo, quemante, ardoroso, punzante, etc y finalmente determinar qué factores tienden a agravar o exacerbarlo, así como los factores que tienden a disminuirlo.

La temporalidad es fundamental en la determinación del dolor y se ha empleado como uno de los puntos de partida para clasificar al dolor. De igual manera, se ha utilizado el mecanismo fisiopatológico subyacente para clasificarlo. En este apartado se hará un breve repaso de los diferentes tipos de dolor, de acuerdo a diferentes formas para clasificarlo.

3.6.1. Tipos de Dolor según Duración

3.6.1.1. Dolor Agudo

Este tipo de dolor se constituye como un mecanismo fisiológico de respuesta del organismo al percibir una noxa, sea esta química, física o traumática. De esta manera, la duración el dolor agudo coincide con la del proceso de curación o cicatrización de los tejidos, en este entendido, la duración de un dolor que se llegue a exceder de 3 a 6 meses se puede considerar como dolor crónico. (Vidal et al., 2019)

Bonica () propone que dos puntos para diferenciar al dolor agudo y crónico son la duración y la cantidad de patología subyacente, de manera que los procesos que tienen una corta duración y con mucha patología subyacente se deben considerar como dolor agudo y los procesos dolorosos que por el contrario, tienen mayor

duración en el tiempo y menor patología subyacente se clasificaría como dolor crónico. Viendo esta clasificación desde el punto de vista evolutivo, el dolor agudo es un mecanismo de supervivencia para el organismo, ya que en sí es una señal de alarma que pone en manifiesto la presencia de una amenaza o un peligro inminente para la integridad del organismo.

Concretamente son características del dolor agudo, el antecedente potencial o real a una lesión tisular, se constituye como un sistema de alarma de primer orden que indica un peligro para la integridad del cuerpo, la duración del mismo discurre de forma paralela al proceso de reparación (o cicatrización) y desaparece conforme este mecanismo se consolida y de forma particular tiende a ser el síntoma de una enfermedad. De esta manera, tiene un inicio bien definido, se asocia a otros signos y síntomas físicos bien definidos por el paciente y muy usualmente, tiende a asociarse a hiperreactividad del sistema nervioso autónomo mediante las vías explicadas anteriormente.

Como tema central de esta revisión, el dolor agudo consecuencia a un procedimiento quirúrgico es en sí, el resultado de una agresión, en el cual participan de forma conjunta diferentes causas al mismo tiempo como lo son la distensión vesical o intestinal, la tracción de los tejidos como los mesos, espasmos musculares y las lesiones nerviosas que ocurren con la pérdida de integridad de los tejidos conforme se va avanzando en los diferentes planos anatómicos. (Vidal et al., 2019)

La fisiopatología del dolor agudo ha sido muy bien descrita y estudiada, se sabe que es secundario a la activación de nociceptores localizados en la zona de la lesión y cuya temporalidad ha sido motivo de debate entre expertos. Habitualmente se ha establecido un periodo de tiempo menor a tres meses como el punto de corte para diferenciar al dolor agudo del dolor crónico basados únicamente en la temporalidad, sin embargo, existen discrepancias y falta de consenso en este aspecto entre expertos, inclusive algunos expertos consideran que la duración necesaria mínima para poder hablar de dolor crónico es entre 4 a 6 semanas o incluso hasta 6 meses.

Evidentemente, estas diferencias complican la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico y abordaje terapéutico, en el entendido que el manejo entre ambos tipos de dolor es muy diferente.

3.6.1.2. Dolor Crónico

Como consenso, se habla de una duración de más de 3 a 6 meses desde el momento de la agresión tisular. A diferencia del dolor agudo, los mecanismos implicados en la fisiopatología del dolor crónico no están tan bien dilucidados y esto a su vez, ha ocasionado que su manejo no sea tan efectivo como el del dolor agudo. (Vidal et al., 2019)

Dentro de algunas características propias del dolor crónico se puede mencionar su temporalidad, la cual excede a la de la reparación tisular, se sabe que el desarrollo del dolor crónico responde a una serie de cambios fisiopatológicos tanto a nivel periférico como central dentro del sistema nociceptivo. Una de las características más importantes es que mientras el dolor agudo se considera como una manifestación de una enfermedad subyacente que sirve para alertar al organismo de la presencia de una amenaza o peligro, por el contrario, el dolor crónico se considera en sí como una enfermedad, dado que en muchas ocasiones, la amenaza inicial que lo originó ya ha desaparecido y sin embargo, el cuadro de dolor persiste en el tiempo, con una evolución permanente o recurrente de forma periódica o no periódica y cuya intensidad tiende a no ser proporcional con la causa subyacente.

En el apartado anterior, se mencionó la base fisiológica que explica la relación que existe entre el sistema nociceptivo con diferentes núcleos a nivel del tallo encefálico principalmente, que relacionan la experiencia nociceptivas con respuestas cognitivas y emocionales; de forma habitual mientras el dolor agudo tiende a asociarse con síntomas ansiosos o ansiedad propiamente, el dolor crónico por el

contrario tiende a asociarse a síntomas depresivos o con cuadros depresivos clínicos como tal.

Según indica Bautista y Jiménez (2014) el dolor crónico representa un problema de salud importante alrededor del mundo y cuya prevalencia oscila entre el 35 hasta el 70% de la población, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, asociado a enfermedades degenerativas y con mayor incidencia en pacientes mayores a 65 años de edad. (p.71)

Un estudio en Reino Unido reportó la frecuencia de dolor crónico en 46.5% de la población general, siendo el dolor en espalda baja y la osteoartritis los más frecuentes. De acuerdo a Harker et al., (2012) en Europa se estima que 1 de cada 5 personas de la población adulta sufre de dolor crónico y que propiamente en Dinamarca y Suecia la prevalencia del dolor se establece en 16% y 18% respectivamente (p.30)

Sobre este mismo punto, Bautista y Jiménez (2014) indican que la prevalencia del dolor neuropático (tipo de dolor crónico) en España y entendiendo este tipo de dolor según la IASP como un dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso central o periférico, y distribuido de acuerdo a la región anatómica afectada, con una tasa de mononeuropatía 60.2 %, polineuropatía 19.5 %, radiculopatía 15.9 %, de origen central 4.4%, y que cerca del 45.6% de las mononeuropatías fueron trigeminales, con un promedio de dolor de 4 años. (p.72)

3.6.2. Tipos de Dolor según Fisiopatología

3.6.2.1. Dolor Nociceptivo

El dolor nociceptivo es propiamente el resultado final de los procesos somatosensitivos que participan en la percepción, transmisión e integración de los

estímulos nocivos que son procesados por el sistema nociceptivo. Según el sitio de origen del estímulo nociceptivo este dolor se puede clasificar en dolor nociceptivo somático o dolor nociceptivo visceral.

El dolor somático es aquel cuyo estímulo es proveniente de nociceptores localizados en cualquier tejido que constituye la estructura del cuerpo como huesos, tendones, músculos, ligamentos, articulaciones en la columna, músculos y extremidades. Además, bajo esta definición también involucra el dolor mediado por el sistema nociceptivo que se origina en cráneo, meninges, médula ósea y dientes. Es más sencillo comprender al dolor somático como aquel proveniente de estructuras no viscerales o de origen musculoesquelético.

3.6.2.2. Dolor Visceral

Por otra parte, el dolor visceral es el que se origina a partir de los órganos internos como vísceras, grandes vasos, corazón, pulmones, vías respiratoria, urinaria y biliar, tracto digestivo, hígado, riñones y órganos reproductores. A diferencia del papel de “alarma” del dolor agudo, en el caso del dolor visceral esta definición no está tan bien comprendida, dado que existen órganos internos que son insensibles al dolor, en tanto otras vísceras como el hígado se hace manifiesto cuando la lesión ya ha sido muy extensa que pueda comprometer la vida.

Según indica Vidal et al. (2019) el dolor visceral debe cumplir cinco características clínicas; en primer lugar hay que saber que existen vísceras que no son capaces de generar dolor como el caso del hígado, riñones, el parénquima pulmonar y la mayoría de vísceras sólidas, en segundo lugar estos estímulos dolorosos no siempre van a traducirse en estímulos nocivos o agresivos como por ejemplo el dolor producido por aumento del gas intraintestinal que genera cólicos secundario a sobredistensión de las paredes intestinales no se considera una amenaza per se. En tercer lugar el dolor visceral de forma característica y típica es difuso y por lo tanto es mal localizado, posteriormente este dolor tiende a ser referido en otras

localizaciones con frecuencia y finalmente, se tiende a relacionar en muchas ocasiones con respuestas reflejas vegetativas y motoras.

3.6.2.3. Dolor Neuropático

En 1994, la IASP definió al dolor neuropático como el iniciado o causado por una lesión primaria o por disfunción del sistema nervioso, sin embargo, esta definición se considera bastante vaga ante la complejidad real del dolor neuropático. Para el año 2008 un grupo de expertos compuesto por neurólogos, neurofisiólogos clínicos y neurocirujanos en conjunto con la IASP realizaron una revisión exhaustiva y planteó un concepto nuevo para el dolor neuropático y establecieron el dolor neuropático como: “dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.”

Hicieron énfasis en que este tipo de dolor también se extiende a cualquier tipo de dolor que sea persistente en el tiempo, sea este tanto de origen somático como visceral y que, con el tiempo, conlleve a cambios en las diferentes estructuras nerviosas que participen en la transmisión del mismo. También establecen que es fundamental demostrar la presencia de una enfermedad o lesión que complete los criterios diagnósticos neurológicos.

De esta manera, la sola presencia de signos y síntomas no justifica el diagnóstico de dolor neuropático y como es deducible, al valorar a un paciente con dolor crónico es importante buscar elementos dentro del cuadro clínico que pueda desenmascarar la presencia de dolor neuropático; para esto se han desarrollado escalas como la Escala LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) la cual fue diseñada por Bennet (2001) y validada por Pérez (2006) y fue la primera publicada y a lo largo del tiempo, ha sido la más probada y validada internacionalmente.

Otra escala que ha sido considerada una de las más efectivas y útiles es la Escala DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions), diseñada por Bouhassira (2005) y cuya finalidad es permitir diferenciar entre dolor neuropático y no neuropático de carácter somático, en donde se plantean 10 preguntas dirigidas a detectar la presencia de signos de dolor percibidos por el paciente y se le otorga una puntuación de 1 si la respuesta es afirmativa y de 0 si es negativa, cuando la sumatoria total sea mayor o igual a 4, se confirma la existencia de un componente neuropático en el dolor de paciente.

En el origen del dolor neuropático se han demostrado la participación de una serie de cambios en el sistema de conducción del dolor que participan como amplificadores del mismo. Algunos de los mecanismos implicados es la presencia de actividad ectópica secundaria a una hiperexcitabilidad asociada a lesión nerviosa tanto en las aferencias primarias como en sus proyecciones centrales correspondientes que se traducen en la generación de potenciales de acción espontáneos. El mecanismo molecular implicado en este fenómeno se encuentra en cambio en los canales de sodio dependientes de voltaje, canales de potasio dependientes de voltaje y canales regulados por nucleótidos cíclicos (HCN2).

Además del fenómeno de actividad ectópica, se ha descrito un fenómeno de sensibilización tanto periférica como central. La primera participa normalmente en el dolor inflamatorio y se genera por una hiperexcitabilidad de las aferencias primarias y reducción de su umbral de excitación, pero en el contexto del dolor neuropático desempeña un papel importante. La sensibilización central, por otra parte, se define como un aumento reversible de la excitabilidad y de la eficacia sináptica de neuronas en las vías centrales nociceptivas y se puede manifestar como alodinia, hiperalgesia, sumación temporal (aumento del dolor como respuesta a la aplicación repetida de estímulos) e hiperalgesia secundaria (sobrepasa el dermatomo del nervio afectado o lesionado). En este mecanismo participa el aumento del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y cambios fenotípicos en las

fibras A beta que empiezan a expresar y liberar neurotransmisores como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

Otros mecanismos implicados en este fenómeno está una reducción en la actividad de las vías inhibitorias descendentes, de manera que se hace evidente una amplificación de la transmisión dolorosa y ante esto, se ha planteado como causa probable la apoptosis de interneuronas gabaérgicas (inhibitorias) localizadas en el asta dorsal de la médula espinal. También se han llevado a cabo investigaciones en la microglía y su papel en el desarrollo del dolor crónico, como la fosforilación de la proteína cinasa activada por mitógeno, la regulación en alza de receptores de quimiocinas y la liberación de factoras de crecimiento y citocinas desde las células gliales.

3.6.2.4. Dolor psicógeno

Este tipo de dolor sirve como clasificación, para todo aquel tipo de dolor que no puede ser atribuido a una causa orgánica. Según la clasificación del DSM-V-TR (2022) se incluye en la categoría F45.4 como trastorno por dolor con los siguientes criterios diagnósticos (p.97):

- A. El síntoma principal del cuadro clínico es el dolor localizado en una o más zonas del cuerpo, de suficiente gravedad como para merecer atención médica.
- B. El dolor provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- C. Se estima que los factores psicológicos desempeñan un papel importante en el inicio, la gravedad, la exacerbación o la persistencia del dolor.
- D. El síntoma o déficit no es simulado ni producido intencionadamente (a diferencia de lo que ocurre en la simulación y en el trastorno facticio).

- E. El dolor no se explica mejor por la presencia de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad o un trastorno psicótico y no cumple los criterios de dispareunia.

3.6.3. Tipos de Dolor según Etiología

3.6.3.1. Dolor Oncológico

El dolor oncológico es una entidad compleja, con tendencia fluctuante a lo largo del tiempo y que resulta de la convergencia de diferentes mecanismos nociceptivos tanto inflamatorios, como neuropáticos, isquémicos y compresivos en distintos lugares y cuya participación en el cuadro de dolor global depende tanto de la ubicación anatómica, como la inervación sensitiva y de la naturaleza de la malignidad y comorbilidades del paciente.

Existen muchos elementos que pueden participar en la génesis del dolor oncológico, principalmente el efecto de masa que puede generar la neoplasia en estructuras vecinas por invasión y compresión, también muchos de los tratamientos aplicados como radioterapia puede generar lesión directa de estructuras neurovasculares alrededor de la lesión, la quimioterapia según la naturaleza del fármaco tienden a generar neuropatía por lesión tanto en la estructura nerviosa como en la dinámica de la transmisión del potencial de acción y desde luego la cirugía implícitamente tiende a generar dolor por la lesión tisular que ocasiona. Con el avance de la enfermedad, condiciones como el encamamiento prolongado con la aparición de úlceras por decúbito, la caquexia por el estado hipermetabólico de la malignidad y la debilidad secundaria a degradación de la masa muscular inciden en la etiología del dolor. (Vidal et al., 2019)

Como indica (Medicina del dolor fundamentos) otro factor a tener en cuenta en el dolor oncológico es la frecuente asociación al dolor irruptivo, el cual consiste en una reagudización del dolor a un patrón de dolor basal generalmente estable en pacientes tratados con opiáceos mayores. Este dolor irruptivo puede ser secundario

a causas identificables y reproducibles como el toser o al caminar, especialmente cuando se asocian a lesiones líticas patológicas en por metástasis óseas.

En otras ocasiones, puede que el dolor reagudizado no se logre identificar claramente. Cuando la reagudización del dolor se logra identificar mediante acciones voluntarias como al deambular o al recostarse de algún lado específico se denomina dolor volicional voluntario y cuando se da por causas no voluntarias como respirar o toser se denomina dolor incidental no volicional.

3.6.3.2. Dolor no oncológico

También denominado como dolor no maligno o benigno, encierra a todas aquellas causas de dolor que no son secundario a un proceso neoplásico o a sus tratamientos.

3.7. Ecografía y Equipo para Anestesia Regional

3.7.1. Ecografía

3.7.1.1. Aspectos generales

El empleo del ultrasonido permite la visualización no invasiva de las diferentes estructuras en los tejidos. Las imágenes que se reproducen en tiempo real, consisten en la integración de imágenes a partir del reflejo de superficies de órganos y por la dispersión de una gran heterogeneidad de tejidos.

El escaneo ultrasonográfico es un procedimiento interactivo que involucra al operador, al paciente y a los instrumentos ecográficos y que en las últimas décadas ha tenido un desarrollo impresionante, brindando a los anestesiólogos la oportunidad de observar directamente el nervio diana a la vez que expone

estructuras anatómicas relevantes para garantizar precisión a la hora de realizar tanto bloqueos perineurales, neuroaxiales o intraarticulares. Hadzic, et al., (2017)

El sonido viaja como una onda mecánica longitudinal en la cual el movimiento de partículas hacia delante y hacia atrás, es paralelo con la dirección en la cual viaja la onda. El ultrasonido consiste en la emisión de sonidos de alta frecuencia y con vibraciones mecánicas sobre los 20 kHz.

Para contextualizar, el oído humano es capaz de captar sonidos con frecuencias entre los 20 Hz y los 20kHz, en tanto animales como los elefantes emiten y detectan sonidos con frecuencias menores a 20 Hz para comunicarse a largas distancias, en tanto delfines y murciélagos producen sonidos con un rango de frecuencia entre los 20 hasta 100kHz para una navegación precisa. El rango de frecuencias del ultrasonido empleado para diagnóstico médico es entre 2 a 15 MHz. Hadzic, et al., (2017)

3.7.1.2. Efecto piezoeléctrico

Este fenómeno físico fue descrito por primera vez en 1880 por los físicos franceses Pierre Curie y su hermano mayor Paul-Jacques Curie, mediante su observación en diferentes cristales (Curie J y Curie P, 1880). Posteriormente Paul Langevin, un estudiante de Pierre Curie desarrolló materiales piezoeléctricos los cuales son capaces de generar y recibir vibraciones mecánicas a frecuencias altas y de ahí la definición de ultra-sonido. (Langevin, 1920)

Este descubrimiento fue incorporado en los radares submarinos en la primera guerra mundial para detectar submarinos enemigos (Thompson, 2006) y posteriormente se emplearon estos materiales para generar ondas ultrasonográficas.

Este efecto es un fenómeno que ocurre por la generación de una carga eléctrica como respuesta a una fuerza mecánica (como el apretar o estirar), aplicada a ciertos materiales. Visto de otra manera, la deformación mecánica puede producirse cuando se le aplica un campo eléctrico a dicho material. Tanto materiales naturales como creados por el ser humano, incluyendo los cristales de cuarzo y materiales de cerámica, pueden demostrar propiedades piezoeléctricas.

Recientemente el titanato de circonio y plomo ha sido utilizado como material piezoeléctrico para imágenes médicas, aunque actualmente se encuentran en desarrollo materiales libres de plomo. Entonces materiales piezoeléctricos individuales son capaces de producir pequeñas cantidades de energía, si se tomaran estos materiales y se colocaran por capas en un transductor, este transductor puede convertir la energía eléctrica en oscilaciones mecánicas de manera más eficiente, y luego estas oscilaciones son convertidas en energía eléctrica. (Hadzic, et al., 2017)

3.7.1.3. Interacción del Ultrasonido con los tejidos.

Conforme las ondas ultrasonográficas viajan a través de los tejidos, se someten a una serie de interacciones, siendo las más importantes la reflexión, la dispersión y la absorción. Cuando un ultrasonido encuentra los extremos de diferentes medios, parte del ultrasonido es reflejado y otra parte es transmitido. Las direcciones reflejadas y transmitidas se dan por la reflexión del ángulo θ_r y la transmisión por el ángulo θ_t respectivamente.

La reflexión de ondas de sonido es similar a la reflexión óptica, donde alguna de su energía regresa al medio de donde se originó. En una reflexión verdadera, la reflexión del ángulo θ_r debe ser igual a la incidencia del ángulo θ_i . La fuerza de reflexión desde una interface es variable y depende de la diferencia de impedancia entre dos medios afines y del ángulo de incidencia en el borde de ambas.

Si el medio de impedancia es igual, no hay reflexión (no habría eco). Si existe una diferencia significativa entre la impedancia de los medios, habrá cerca de una reflexión completa. A manera de ejemplo, la interfase entre tejidos suaves como el pulmón y el hueso, implica un cambio considerable en la impedancia acústica y crea un gran eco.

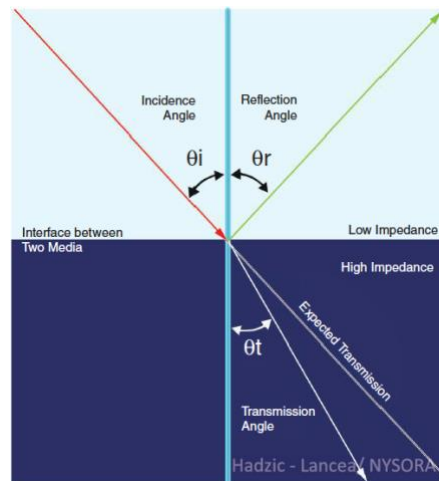


Figura 7. Interacción entre las ondas ultrasonográficas a través de un medio difícil de pasar. Fuente: Hadzic's Peripheral Nerve Blocks and Anatomy for Ultrasound-Guided Regional Anesthesia, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 2011.

Esta intensidad en la reflexión depende en gran medida del ángulo, en términos sencillos quiere decir que el transductor del ultrasonido debe colocarse perpendicular al nervio objetivo para visualizarlo claramente. Al cambio en la dirección del sonido cuando cruza el límite entre dos medios se le llama refracción. Si la velocidad de propagación a través del segundo medio es más lenta que el primer medio, el ángulo de refracción es más pequeño que el ángulo incidente. La refracción es causa del artefacto que ocurre debajo de vasos grandes en la imagen.

La dispersión consiste en la redirección del sonido a cualquier dirección en superficies ásperas o por un medio heterogéneo, por otra parte, la absorción se define como la conversión directa de la energía sonora en calor. En otras palabras, el escaneo ultrasonográfico genera calor en el tejido. Las frecuencias altas son absorbidas a mayor tasa que las bajas. Hadzic, et al., (2017)

Si la penetración del ultrasonido no es suficiente para visualizar las estructuras de interés, una frecuencia baja permite incrementar la penetración, aunque el uso de frecuencias bajas genera una resolución baja de la imagen, esto porque la resolución es proporcional a la longitud de onda que se emite. Frecuencias entre los 6 y 12 MHz generalmente permiten una adecuada resolución para visualizar los nervios periféricos, mientras que frecuencias entre 2-5 MHz son necesarias para visualizar estructuras axiales.

3.7.1.4. Tipos de Transductores

Un transductor es un dispositivo que transforma el efecto de una causa física, como la presión, la temperatura, la dilatación, la humedad, etc., en otro tipo de señal, normalmente eléctrica.

En el caso de los transductores de ultrasonido, la energía ultrasónica se genera en el transductor, que contiene los cristales piezoeléctricos; éstos poseen la capacidad de transformar la energía eléctrica en sonido y viceversa, de tal manera que el transductor o sonda actúa tanto como emisor y receptor de ultrasonidos. (Schmidt y Backhaus, 2008)

La circonita de plomo con titanio es una cerámica usada frecuentemente como cristal piezoeléctrico y constituye el alma del transductor. Existen cuatro tipos básicos de transductores: sectoriales, anulares, de arreglo radial y los lineales; difieren tan sólo en la manera en que están dispuestos sus componentes. Los transductores lineales son los más frecuentemente empleados en ecografía musculoesquelética: se componen de un número variable de cristales piezoeléctricos, usualmente de 64 a 256, que se disponen de forma rectangular y que se sitúan uno frente al otro. Funcionan en grupos, de modo que al ser estimulados eléctricamente producen o emiten un haz ultrasónico. (Cabrera, 2019)

	FRECUENCIA	PROFUNDIDAD
	6 - 13 MHz	6 cm
	5 - 8 MHz	10 cm
	2 - 5 MHz	30 cm
	1 - 5 MHz	35 cm

Figura 8. Tipos de transductores empleados en Ultrasonografía.

Fuente: Cabrera Schulmeyer, M. C. (2019). Ultrasonido y pulmón. Rev. chil. anest, 129-135.

3.8. Equipo y área para Anestesia Regional

3.8.1. Equipo para inducción de Anestesia Regional

3.8.1.1. Tipos de Agujas ecogénicas

Actualmente, existen en el mercado muchos tipos diferentes de agujas para bloqueo regional, las agujas insuladas son utilizadas comúnmente con neuroestimulación y con la implementación del ultrasonido y su popularidad en crecida, se ha implementado la fabricación de gujas ecogénicas de manera que permitan mejorar su visualización ecográfica y mejorar tanto la calidad del bloqueo regional, como la seguridad para el paciente. (Abbal et al., 2015)

Según Tsui (2017) existe una curva de aprendizaje importante en la anestesia regional, por lo que el utilizar tanto la ecografía con la neuroestimulación es fundamental para alcanzar una buena visualización que permita un 100% de buenos resultados con los bloqueos y empleando solo la ecografía se permite una adecuada

visualización de la aguja y del nervio, así como una buena estimación de la difusión de la dosis completa del anestésico local.

La optimización para el desempeño de las agujas ha permitido técnicas de bloqueos más prácticas pero no necesariamente más seguras. Un ejemplo es que, si bien el diseño se ha modificado para crear agujas para infiltración única acopladas con una conexión que facilita la aspiración e inyección tanto de solución salina o de anestésicos locales y otra conexión tipo hembra para acoplar al neuroestimulador, sin embargo, se debe tener precaución dado que la conexión de tipo Luer puede estar floja y causar fugas del anestésico local inyectado o bien a la hora de aspirar aire.

El diseño del bisel de la aguja es otra causa de precaución, ya que puede causar daño nervioso directo por penetración o por contacto forzado entre el nervio y la aguja. Indica (Sarnoff, 1950 y Boezaart et al., 1999) que las agujas con bisel corto pueden tener la ventaja de reducir el daño causado al cortar o penetrar el nervio, mientras que las agujas con bisel largo (14°) son más propensas a penetrar el perineuro y causar lesión fascicular que una biselada corta (45°), especialmente cuando se ingresan en orientación transversal a las fibras nerviosas. Sin embargo Perlas et al., (2006) señala que las agujas con bisel corto causan mayor lesión por penetración del nervio o del fascículo.

Sobre este tema, Urmey et al. (2002) y Hadzic 2003 indican que si bien las agujas Tuohy permiten una mejor percepción táctil del “pop” generado al penetrar una fascia; estas pueden ser a la vez muy desafiladas como para requerir aplicar mayor presión y atravesar de sobre manera la fascia, además las agujas tipo Tuohy y tipo punta de lápiz se asocian a mayor inflamación post-traumática, daño en la mielina y hematoma intraneural.

La longitud de la aguja depende del tipo de bloqueo a realizar, por ejemplo para bloqueos profundos como bloqueos del nervio ciático, se requieren agujas más

largas (por ej: 100-120mm). Una aguja muy corta puede no permitir alcanzar el sitio diana, en tanto que una muy larga puede dificultar a la hora de maniobrar y puede avanzar más de lo requerido.

El calibre más empleado generalmente es el 22G para bloqueos perineurales de inyección única. Dado que las agujas más largas tienden a doblarse más fácilmente durante su avance y son más difíciles de dirigir en bloqueos profundos, una aguja de calibre mayor puede llegar a ser necesaria, dado que agujas con calibres más pequeños carecen de rigidez y se doblan más fácilmente

3.8.1.2. Neuroestimuladores

Según Greenblatt y Denson (1962) entre 1966 y 1975 se comenzó a introducir la estimulación eléctrica de estructuras nerviosas en la anestesia regional, la cual consistía en generar un impulso de una corriente eléctrica de poca intensidad a un nervio periférico, estimulando sus fibras motoras y , en teoría, denotar la proximidad con dicha estructura sin el contacto real con la aguja que pueda conllevar complicaciones por lesión neuronal

De acuerdo a Perlas (2006) las principales limitaciones de la neuroestimulación son los resultados inconstantes de la técnica y la variación de las propiedades eléctricas de diferentes estimuladores nerviosos. Además existen muchas otras variables que interfieren con la capacidad de estimular nervios como el área conductora de electrodos (aguja o extremo estimulado del catéter), la impedancia eléctrica de los tejidos, la distancia electrodo/nervio y el flujo de corriente y la duración de los pulsos (Urmey et al., 2002)

Con el avance de la tecnología los nuevos estimuladores nerviosos se han diseñado con límites bajos de salida de corriente (hasta 6mA) y altos (80mA), de manera que el límite inferior se emplea para localizar nervios periféricos, en tanto que el superior se usa más bien para monitorizar la profundidad del bloqueo neuromuscular.

Muchos neuro estimuladores expulsan pulsos eléctricos con una anchura de 100-200microsegundos para activar nervios motores.

Sugiere Koscielniak-Nielsen et al., (2001) que otro aspecto importante es la duración de aplicación de la misma (anchura de pulsos), porque el acortamiento de tal lapso puede estimular de forma selectiva componentes motores de nervios mixtos, mientras que evita las molestias causadas por la activación de los componentes sensitivos. Algunos aparatos complejos permiten expulsar pulsos de anchura variable que van desde 50 microsegundos a 1 milisegundo, en un intento de lograr la estimulación selectiva. El estándar general es utilizar una corriente de acción corta que no exceda de 100 microsegundos para la estimulación de nervios periféricos, si bien hay algunos datos acerca de que la duración no influye en las molestias al paciente

3.9. Fármacos anestésicos locales y coadyuvantes

3.9.1. Anestésicos Locales

Los anestésicos locales son la piedra terapéutica angular en los diferentes tipos de bloqueo nervioso tanto neuroaxial como periférico y engloban un grupo de moléculas que, aunque comparten entre sí una estructura química base similar, presentan pequeñas variaciones en su molécula que brindan dinamismo y versatilidad a sus efectos clínicos. De esta manera, existe una relación directa entre estructura-actividad para cada anestésico local y cuyas propiedades físico-químicas han sido estudiadas ampliamente. (Courtney y Strichartz, 1987) Esta variación intermolecular resulta importante tanto en su potencia farmacológica como en la duración de su efecto, lo cual es fundamental de considerar por las comorbilidades del paciente y por la complejidad del procedimiento quirúrgico a realizar

Estos fármacos comenzaron a ser descritos a finales del siglo XIX con el descubrimiento de las propiedades anestésicas de la cocaína, la cual se extraía de

las hojas del arbusto de coca (*Erythroxylon coca*). Fue extraída por primera vez por Albert Niemann en 1860 y describió como generaba un “adormecimiento” en la lengua. La investigación de la cocaína continuó y fue evolucionando en las mentes de los más variados científicos de la época, desde el mismo Sigmund Freud quien se interesó en sus mecanismos fisiológicos y por Carl Koller quien al introdujo en la práctica clínica en 1884 por sus propiedades anestésicas como anestésico tópico. Para el mismo año de 1884 el cirujano neoyorquino William Halsted la comienza a utilizar en anestesia como bloqueador de la conducción nerviosa.

Su estructura química consiste en una molécula hidrofóbica (anillo aromático) hacia un extremo y otra hidrofílica (amina terciaria o secundaria) hacia el otro, unidos entre sí por un enlace de tipo amida o éster. Es el enlace de unión entre ambos extremos lo que se utiliza como parámetro para clasificar los diferentes tipos de anestésicos locales. La hidrofobicidad tiene un papel preponderante en su farmacodinamia y farmacocinética, ya que esta propiedad aumenta su potencia y la duración de su acción, además la hidrofobicidad determina la partición del fármaco en sus sitios de acción disminuyendo su metabolización tanto por esterases plasmáticas como por enzimas hepáticas según su naturaleza. Además como han descrito Brunton., et al (2018) el sitio receptor de estos fármacos en los canales de Sodio es hidrofóbico, de manera que la afinidad por el receptor será mayor en las drogas más hidrofóbicas sin embargo, en contraposición, es la hidrofobicidad la que se relaciona con una mayor toxicidad en el fármaco, ya que se ven ventanas terapéuticas más reducidas, en los anestésicos más hidrofóbicos (p.405)

El mecanismo de acción consiste fundamentalmente en el bloqueo de la conducción nerviosa al disminuir o prevenir el aumento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ , que normalmente se genera a partir de una ligera despolarización de la membrana como menciona Strichartz y Ritchie (1987). Conforme la acción del fármaco progresa sobre la membrana del nervio, aumenta el umbral de excitabilidad de forma gradual y progresiva, la tasa de aumento del potencial de acción disminuye desacelerando la conducción del impulso y

finalmente disminuyendo la posibilidad de propagación del potencial con falla en la conducción nerviosa.

Los anestésicos locales tienen la posibilidad de unirse a otras proteínas y canales, como subraya Strichartz y Ritchie (1987), los anestésicos locales pueden bloquear canales de potasio pero para esto se requieren dosis más altas del fármaco, por lo que su bloqueo no deriva en un cambio grande o constante en el potencial de la membrana en reposo.

Como señala Vadhanan., et al (2015) los anestésicos locales se unen a sitios específicos en el poro interno del canal, creando un campo electrostático que repele el paso de iones cargados positivamente como el caso del Na⁺. Sin embargo, como indica McNulty, et al (2007) esta limitación del paso del Na⁺ no se da porque la molécula físicamente produzca algún tipo oclusión directa sobre del poro como anteriormente se creía.

Existe una serie de características propias de la molécula y de su entorno que inciden directamente en la potencia de este bloqueo sobre la corriente de Na⁺ sobre la membrana nerviosa. Como evidencia Ritchie et al., (1965) los anestésicos locales son bases débiles y va a existir tanto en forma ionizada como no ionizada, en el entendido que las formas ionizadas serán repelidas por la membrana celular, en tanto las formas no ionizadas serán las que logren atravesar la membrana. El porcentaje de cada una de estas formas dependerá de una serie de factores como la pKa, el porcentaje de unión a proteínas y la liposolubilidad la cual se estima como el coeficiente de partición en octanol. Vadhanan, et al (2015). Como sugiere Strichartz et al., (1990), de todas las anteriores la propiedad más importante es la liposolubilidad, dado que tal propiedad proviene de la composición de la sustitución alquílica de los grupos amídico y bencénico; para medir esta propiedad se emplea el coeficiente de reparto octanol:amortiguador, de manera que los compuestos con el coeficiente más alto son los más liposolubles. Esta información es corroborada por Bokesch et al., (1986) quien indica que los fármacos más liposolubles son los

más potentes y tienden a que su acción dure más que los que tienen menor liposolubilidad.

Aunque esta descripción es bien aceptada, ciertamente es producto de observaciones vistas en estudios in vitro. En el organismo puede que esto sea relativamente distinto, como suscribe Johns et al., (1985) los anestésicos locales causan vasodilatación, lo que puede alterar la redistribución regional del fármaco. Así mismo, los anestésicos locales muy liposolubles pueden ser secuestrados en el interior de adipocitos vecinos y vainas de mielina.

Una teoría propuesta por Leffler y Fischer (2008) sugiere que en realidad algunos de los anestésicos locales penetran en algunas neuronas a través de canales específicos de cationes y esquivan por completo la barrera de la membrana, que es la teoría aceptada mayoritariamente. En relación al porcentaje de unión a proteínas, se sabe que entre más fármaco se una a proteínas, no ejercerá un efecto inmediatamente sino, que se mantendrá más tiempo en el organismo prolongando la duración de la acción el bloqueo de hecho, las proteínas actúan como un reservorio para la fracción del fármaco a la que se une.

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales usados en clínica

Anestésico local	pKa	Porcentaje del fármaco ionizado (a pH 7.4)	Coefficiente de reparto (liposolubilidad)	Porcentaje de unión a proteínas (%)
Amidas				
Bupivacaína^a	8.1	83	3420	95
Etidocaína	7.7	66	7317	94
Lidocaína	7.9	76	366	64
Mepivacaína	7.6	61	130	77
Prilocaina	7.9	76	129	55
Ropivacaína	8.1	83	775	94

Ésteres				
Clorprocaína	8.7	95	810	N/A
Procaína	8.9	97	100	6
Tetracaína	8.5	93	5822	94

Fuente: Barash, P. G. (Ed.). (2009). Clinical anesthesia. Lippincott Williams & Wilkins.

Otras propiedades fisicoquímicas implicadas en la potencia de cada anestésico local son la pKa. Según Yurkanis (2015, p.53) cada ácido tiene una constante de disociación, lo que es, su tendencia para perder un protón. A esta fuerza que tiene un ácido de liberar un protón, lo que lo convierte en un ácido más fuerte, se le denomina pKa. En el contexto que nos ocupa, para un anestésico local, entre más baja sea su pKa, significa que van a existir una mayor cantidad de formas no ionizadas a un pH fisiológico (aproximadamente 7.4), por lo tanto, el inicio de acción va a ser mucho más breve dado que al haber una mayor cantidad de formas no ionizadas, se dará una mayor difusión por la membrana celular.

Otros fenómenos que también inciden en el efecto neto de los anestésicos locales y que se ven relacionan a la actividad del canal de sodio son: bloqueo tónico y el bloqueo dependiente de uso.

Como sugiere Scholz (2002) la aplicación de anestésicos locales suele ocasionar una disminución en la corriente de sodio que depende de la concentración. En el denominado bloqueo tónico, ocurre una disminución en el número de canales de sodio para una concentración particular del fármaco que aparecen en el estado abierto en equilibrio. Por otra parte, el bloqueo dependiente de uso se hace manifiesto cuando se da una estimulación reiterada de los canales y esto genera un desplazamiento del equilibrio, resultando en una mayor cantidad de canales de sodio bloqueados con exactamente la misma concentración del fármaco.

Para explicar este fenómeno, se ha propuesto la teoría del receptor modulado, que consiste en que el fármaco se une a los canales abiertos o a los inactivados con una mayor avidéz que con aquellos canales en reposo, de manera que la actividad del fármaco está en función del estado del canal.

Otro fenómeno que es importante mencionar es el bloqueo diferencial. En la mayoría de pacientes a la hora de administrar un anestésico local, primero desaparecen las sensaciones dolorosas, seguido de pérdida de las sensaciones de temperatura, luego palpación, presión profunda y finalmente pérdida de la función motora. Ante esta aparente forma en la que diferentes propiedades somatosensitivas se bloquean en un orden diferente, los autores Gasser y Erlanger (1929) plantearon al realizar experimentos con nervios intactos, que la onda delta en el potencial de acción del compuesto, que representa fibras mielínicas de conducción lenta y diámetro pequeño, se llegaba a reducir más rápido y con concentraciones menores de cocaína que la onda alfa, que representa fibras de gran diámetro y conducción rápida.

La conclusión ante este hallazgo evidenciada por Raymond y Gissen (1987) mencionaron que fibras autonómicas como las fibras C pequeñas no mielinizadas (median el dolor), y las fibras A delta pequeñas mielínicas (median sensación de dolor y temperatura), se bloquean primero que las demás fibras A gamma, A beta y A alfa, que son de mayor diámetro y mielinizadas (median información postural, táctil, de presión y motora).

Para poder explicar este fenómeno, la hipótesis inicial planteada por Gasser y Erlanger (1929) era que la sensibilidad a la anestesia local aumenta con la disminución del tamaño de la fibra, sin embargo, a la hora de desmembrar las fibras nerviosas de los nervios para poder medir directamente la generación del potencial de acción, no se observó una correlación clara entre la concentración del fármaco con el diámetro de la fibra como fue demostrado por varios estudios (Fink y Cairns, 1984; Franz y Perry, 1974; Huang et al., 1997).

Una observación que intenta explicar este fenómeno parte del hecho de que el espaciamiento de los nodos de Ranvier aumenta con el tamaño de las fibras nerviosas, como se debe bloquear una cantidad establecida de nodos para evitar la conducción, las fibras más pequeñas con nodos de Ranvier separados de manera estrecha se pueden bloquear más rápidamente porque, el anestésico local alcanza una longitud crítica del nervio más rápidamente. (Brunton., et al;2018, p.409)

3.9.1.1. Farmacocinética de los anestésicos locales

Absorción.

La concentración plasmática de los anestésicos locales va a depender principalmente de la dosis administrada y de la rapidez de la absorción sistémica, la distribución de tejidos y eliminación del fármaco. Sin embargo, existen tejidos con una mayor sensibilidad ante concentraciones elevadas de anestésicos locales como lo son el sistema nervioso central y el corazón, de ahí que los principales efectos adversos asociados a su uso sean de naturaleza cardiovascular y nerviosa.

Los principales factores determinantes de la absorción de los anestésicos locales son el sitio de inyección (ya una región con alta irrigación vascular absorberá el anestésico local más rápidamente), la dosis del anestésico, las propiedades farmacocinéticas propias de cada fármaco y la adición de algún coadyuvante que potencie la absorción por efectos vasoactivos.

En relación a la absorción sistémica, Johns et al., (1986) indica que “los fármacos liposolubles más potentes tienen la absorción más lenta que los menos liposolubles, en parte por el secuestro de compartimentos ricos en lípidos y a concentraciones bajas, los fármacos más potentes producen más vasoconstricción que los menos potentes y a dosis elevadas predominan efectos vasodilatadores”. De esta manera se tiene una perspectiva más clara de los efectos vasoactivos que ejercen los anestésicos locales y que inciden en su propia absorción.

Distribución.

La distribución de los anestésicos locales depende principalmente de la perfusión tisular en donde sean administrados, donde los órganos con una alta perfusión como los pulmones, el corazón, el hígado y los riñones; van a generar una captación rápida inicial o fase α que va seguida por una redistribución más lenta o fase β hacia una gran variedad de tejidos con una perfusión más moderada como el caso del músculo estriado o el intestino.

Una de las preocupaciones más importantes sobre este punto es la distribución sistémica del fármaco debido a que son fármacos con un umbral para producir toxicidad sistémica. Sobre este punto, Butterworth et al., (2019) señala que la toxicidad sistémica es mucho menor luego de las inyecciones arteriales que las venosas debido a que los pulmones extraen cantidades grandes del fármaco.

Además de la perfusión tisular, otros factores que determinan la distribución del fármaco es el coeficiente de partición tejido/sangre donde a mayor liposolubilidad se presenta mayor porcentaje de unión a proteínas y por lo tanto, mayor captación desde un compartimento acuoso y la masa tisular también tiene una influencia importante dado que el musculo es principal reservorio de distribución de los anestésicos locales al tener un abundante flujo sanguíneo debido a su gran masa.

Metabolismo y Eliminación.

Los anestésicos locales tipo éster son hidrolizados e inactivados por una esterasa plasmática, posiblemente por la colinesterasa plasmática. El hígado participa en la hidrólisis de anestésicos locales. En el caso de los bloqueos neuroaxiales, dado que el líquido cefalorraquídeo no contiene colinesterasas, el efecto del bloqueo se prolongará lo que tarde su absorción sistémica.

Los anestésicos locales tipo amida, son metabolizados principalmente por los citocromos hepáticos, y las principales reacciones que median su hidrólisis son la N-dealquilación y la hidrólisis posterior (Arthur, 1987). Existen implicaciones importantes en el metabolismo concreto de algunos anestésicos locales como en el caso de la prilocaína. Debido a que su primer paso es hidrolítico, se da la formación de un metabolito de o-toluidina que se ha asociado al desarrollo de metahemoglobinemia.

Existen importantes consideraciones en grupos poblacionales específicos, en personas de muy corta edad y ancianos aumentan los niveles plasmáticos sistémicos de anestésicos locales porque su eliminación se ve reducida y aumenta su absorción sistémica. En el caso de embarazadas se puede ver reducida su eliminación y en pacientes cardíopatas o hepatopatas se debe tener particular cuidado de emplear dosis menores debido a las alteraciones farmacocinéticas que se asocian. En nefrópatas se ve poco cambio en la farmacocinética respecto a pacientes sanos.

3.9.1.2. Formulaciones Liposomales

Los liposomas tienen la función de actuar como reservorios para los fármacos, constituyen en sacos sellados conformados por una bicapa de lípidos, usualmente de fosfolípidos. Posterior a una única inyección al momento del procedimiento quirúrgico, estas estructuras se mantienen en los tejidos subcutáneos (cerca de la incisión quirúrgica) alrededor de plexos nerviosos o en el espacio epidural para alcanzar un periodo de duración mucho mayor en comparación con el fármaco libre.

La Bupivacaína liposomal tiene como objetivo la liberación sostenida de dicho anestésico. Actualmente la Food and Drug Administration ha aprobado la bupivacaína liposomal para infiltración local en incisiones después de bunionectomía y hemorroidectomía (Boogaerts et al., 1994; Chahar y Cummings, 2012)

Según indica Bramlett et al., (2012) la bupivacaína en liposomas disminuyó la escala acumulada de dolor, prolongó el tiempo hasta el primer uso de opioides y necesitó menos analgesia de rescate, sin embargo, en investigaciones con comparadores activos (como con la molécula sola), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre las escalas acumuladas de dolor entre los diversos grupos de tratamiento.

Lamentablemente, en modelos animales se demostró que su uso se asoció a inflamación tisular y miotoxicidad (McAlvin et al., 2014), el grado de miotoxicidad fue similar con bupivacaína al 0.5%, aunque en la formulación liposomal la inflamación persistió por mucho más tiempo, sin evidencia de neurotoxicidad local ni de toxicidad en SNC ni cardíaca (Viscusi et al., 2012). En humanos las reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia con la bupivacaína en liposomas son náuseas y fiebre (Illfeld et al., 2015)

3.9.1.3. Toxicidad de los anestésicos locales

3.9.1.3.1. Toxicidad en Sistema Nervioso Central

Es conocido que los anestésicos locales atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden causar toxicidad en el sistema nervioso central (SNC). La repercusión que puedan generar en tejido nervioso va a depender de la concentración plasmática, dado que a concentraciones bajas se producen síntomas o molestias leves, principalmente en sistemas sensitivos como mareos o acúfenos; conforme aumenta la concentración plasmática comienzan a predominar síntomas de excitación en el SNC y actividades convulsivas.

En situaciones donde la concentración plasmática es extremadamente alta o si se alcanza un aumento de manera muy rápida, la excitación cambia hacia una depresión generalizada del SNC, llevando al paciente a coma, depresión

respiratoria y paro cardiaco. La posibilidad de que un anestésico local derive en algún efecto tóxico guarda relación tanto con su potencia intrínseca, así como por su liposolubilidad, de manera que anestésicos liposolubles como la bupivacaína genera efectos más profundos ya que posee mayor afinidad por la unión de canales de sodio en reposo e inactivados que otros anestésicos como la lidocaína.

Se han descrito los principales factores que incrementan el riesgo de toxicidad en SNC, entre ellos han destacado la disminución de unión a proteínas, la disminución en la eliminación, la presencia de acidosis sistémica y la hipercapnia, ya que se cree que estos dos últimos disminuyen el umbral convulsivo inducido por anestésico local, mientras que el uso de benzodiazepinas y la hiperventilación incrementan el umbral convulsivo.

Las manifestaciones clínicas tienden a ser progresivos. De manera premonitoria, son los síntomas neurológicos los que indican la posibilidad de toxicidad en el paciente, iniciando con los denominados “síntomas tempranos” correspondientes a entumecimiento peribucal, parestesia lingual, mareo, tinnitus y visión borrosa; y que son seguidos de los signos de excitación como la inquietud, agitación, nerviosismo, locuacidad y “desgracia inminente”. Finalmente, la presencia de sacudidas musculares establece el inicio de convulsiones tónico-clónicas.

3.9.1.3.2. Toxicidad Cardiovascular

Para generar algún grado de afectación cardiovascular, las dosis y concentraciones requeridas deben ser mucho mayores, que las necesarias para ocasionar toxicidad en el SNC y de igual manera, esta toxicidad guarda estrecha relación con la potencia o liposolubilidad del anestésico local empleado.

A concentraciones elevadas, estos fármacos retardan la conductividad eléctrica del corazón y disminuyen la contractilidad cardiaca. Estos eventos se hacen manifiestos en el electrocardiograma mediante una prolongación del intervalo PR y de la

duración el complejo QRS. Los anestésicos locales se unen de manera específica al canal cardiospecífico de sodio, el Nav 1.5 en los miocitos y también, antagonizan otras corrientes de cationes como de calcio y potasio

Dentro de los efectos cardiovasculares se encuentra la aparición de arritmias cardiacas, depresión miocárdica e hipotensión con fármacos potentes como la bupivacaína, ropivacaína y levobupivacaína, lo cuales también se asocian con mayor frecuencia a consecuencias devastadoras como colapso cardiovascular letal y bloqueo cardiaco completo. (Barash et al., 2017)

De forma característica la bupivacaína es de los anestésicos más cardiotóxicos y esto se debe en parte a que afecta la regulación del aparato cardiovascular por parte del SNC, con la anulación del barorreflejo arterial en el tallo encefálico por acción del fármaco y puede atenuar la respuesta rítmica cardiaca a cambios en la presión arterial. Además, de que posee intrínsecamente una mayor afinidad por la unión con canales de sodio en reposo e inactivados que la lidocaína. Si bien es cierto que todos los anestésicos locales se unen a canales de sodio durante la sístole y se disocian durante la diástole, la disociación con la bupivacaína durante la diástole sucede con mayor lentitud que la de la lidocaína y esta lentitud impide la recuperación completa de los canales en cada ciclo cardiaco, se acumula y empeora el defecto de conducción, ejerciendo un mayor grado de depresión directa del miocardio que con otros fármacos menos potentes. (Barash et al., 2017)

3.9.1.3.3. Toxicidad Respiratoria

De forma característica la lidocaína deprime impulso hipóxico que consiste en la respuesta ventilatoria ante la presencia de una PaO₂ baja, generando apnea por parálisis de nervios frénicos o intercostales o bien mediante depresión del centro respiratorio bulbar, luego de exposición directa por absorción sistémica. Generalmente la apnea posterior a anestesia epidural alta casi siempre es consecuencia de hipotensión e isquemia cerebral en vez de bloqueo frénico

Propiamente los anestésicos locales generan relajación del musculo liso bronquial y se ha descrito que la lidocaína a una dosis de 1.5 mg/kg puede bloquear la broncoconstricción refleja por intubación y en forma de aerosol puede generar broncoespasmo en pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias como en el caso de asmáticos. (Barash et al., 2017)

3.9.1.3.4. Manejo de la Intoxicación Sistémica

De manera enérgica siempre la prevención y la implementación de medidas de cuidado para disminuir al máximo el riesgo toxicidad sistémica, es la mejor forma de abordar este tema, siempre mantener estricta vigilancia y prevención respetando los estándares de calidad promovidos por la American Society of Anesthesiologists (ASA).

Una manera de disminuir el riesgo de inyecciones intravasculares es utilizando una dosis de prueba (3mL) con aspiración frecuente de la solución inyectada en busca de signos de retorno sanguíneo y se divide la dosis de los anestésicos locales, siempre monitorizando signos vitales como la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la oxigenación. Se debe estar atento a los efectos tóxicos tempranos del SNC se manifiestan a veces por tinnitus o sedación excesiva.

En caso de haber incurrido en la punción accidental intravascular se debe recordar que el abordaje inicial es de sostén y lo primero que se debe realizar es interrumpir inmediatamente la administración del fármaco e inmediatamente después conservar la oxigenación y la ventilación y asegurar vía aérea para prevenir así la hipoxemia, la hipercapnia y la acidemia que como se describió anteriormente se asocian la toxicidad. (Barash et al., 2017)

El adecuado manejo de la vía aérea recobra vital importancia dado que en ocasiones al garantizar un manejo expedito y adecuado en la ventilación y evitando la acidosis, se evitan complicaciones más graves de la intoxicación.

Las convulsiones son fundamentales de evitar en la medida de lo posible dado que aumentan el metabolismo corporal, y se deben suprimir con benzodiazepinas como midazolam o diazepam, donde estos fármacos han demostrado que aumentan el umbral convulsivo en animales y son los preferidos para prevenir y terminar las convulsiones asociadas a la toxicidad por anestésicos locales. El uso de otros fármacos como barbitúricos o como el propofol no se recomienda su uso en este contexto, porque a dosis importantes estos fármacos potencian la depresión del miocardio.

En casos en los que la convulsión se prolongue, se debe administrar succinilcolina u otro relajante neuromuscular para facilitar la ventilación pulmonar, pero también para anular la actividad muscular y reducir las exigencias metabólicas secundarias al estado de hiperexcitabilidad neuromuscular. (Barash et al., 2017)

Para poder corregir la depresión miocárdica y la vasodilatación sistémica se recomienda usar simpaticomiméticos como la efedrina o epinefrina y en caso de fibrilación ventricular y paro cardiorrespiratorio habrá que intentar cardioversión eléctrica y la farmacoterapia para restaurar el ritmo sinusal se debe emplear epinefrina en dosis bajas iniciales y como antiarrítmico de elección usar amiodarona. En esta misma línea no se recomienda el empleo de fármacos como los calcio antagonistas, vasopresina ni los beta-bloqueadores dado que por su mecanismo de acción y efecto clínico se sabe que pueden empeorar la función cardíaca y empeorar el colapso hemodinámico.

El único fármaco dirigido directamente en la resolución del cuadro clínico es la infusión intravenosa de una emulsión lipídica al 20% para acelerar el retorno de la función cardíaca normal, en este sentido, la emulsión funciona al actuar como un "recolector" plasmático que absorbe el fármaco unido a los tejidos por la vía de los principios de reparto a la vez que, los lípidos que lo conforman ayudan a servir de

sustrato energético para revertir el impedimento que tienen las mitocondrias cardiacas para producir energía producto de la intoxicación. (Barash et al., 2017)

Este fármaco se recomienda iniciar con un bolo intravenoso a razón de 1.5ml/kg en el término de 1 minuto y posteriormente iniciar una infusión a razón de 0.25ml/kg/min durante un lapso de 10 minutos, como mínimo, hasta que reaparezca la función cardiaca. En el caso de que persista la inestabilidad hemodinámica se debe considerar repetir el bolo inicial e incrementar la infusión a 0.5ml/kg/min, la dosificación inicial no debe superar los 10ml/kg/min en un lapso de 30 minutos. (Barash et al., 2017)

3.9.1.3.5. Miotoxicidad de los anestésicos locales

En estudios histológicos realizados a tejidos de músculo estriado expuestos a anestésicos locales se documentó alteraciones estructurales en las miofibrillas, las cuales se mostraban hipercontracturadas seguidas por degeneración lítica del retículo sarcoplásmico del músculo estriado y mionecrosis difusa, siendo la bupivacaína el que tiende a asociarse a una lesión más intensa en comparación a tetracaína y prilocaína. (Barash et al., 2017)

Estas lesiones se asocian más a personas jóvenes que en adultos mayores. Par explicar estos hallazgos se ha propuesto perturbaciones en la función oxidativa de las mitocondrias y alteraciones en la regulación intracelular del calcio como posibles mecanismos. En cultivos se ha reportado que la administración de eritropoyetina y de N-acetilcisteína disminuyen tales lesiones.

3.9.1.3.6. Efectos adversos hematológicos e inmunológicos

El uso de anestésicos locales de poca frecuencia se asocia a reacciones de hipersensibilidad de tipo I (reacciones mediadas por IgE o IgG) o de tipo IV. Estas

reacciones no se relacionan a elevadas concentraciones plasmáticas dado que su mecanismo se encuentra mediado por sistema inmunológico.

Las primeras se han presentado con una incidencia menor al 1%, en tanto las segundas se presentan de forma tardía y se encuentran mediadas por linfocitos T cuyos síntomas se hacen manifiestos entre 12-48 horas con la aparición de dermatitis de contacto con eritema dérmico, prurito, aparición de pápulas y vesículas. La mayoría de estas reacciones se encuentran producidos por los anestésicos locales tipo aminoésteres como la procaína o la benzocaína, dado que estos al metabolizarse producen PABA. En el caso de los aminoamidas estas reacciones se deben a la presencia de conservantes en su fórmula como metilparabenos o metabisulfitos. Otros efectos tóxicos hematológicos asociado a los anestésicos locales, y que han sido descrito al menos con el uso de lidocaína son depresión de la coagulación, reducción de la trombosis y alteraciones en la agregación plaquetaria con incremento de la fibrinólisis. (Barash et al., 2017)

3.9.1.3.7. Neurotoxicidad de los anestésicos locales

Este punto cobra importancia en el entendido que se ha descrito que la exposición directa de los anestésicos locales a nervios se ha asociado a cuadros de desmielinización con degeneración walleriana, desregulación en el transporte axonal con transgresión de la barrera hematonerviosa. También se ha descrito una reducción del flujo sanguíneo en la vasa nervorum con pérdida de la integridad de la membrana celular. Se sabe que el daño guarda relación directa con tres elementos primordiales como la administración intraneural del anestésico local, con la administración de concentraciones elevadas o por tiempos prolongados de contacto. (Barash et al., 2017)

Resulta conveniente recordar la importancia que tiene la adecuada inyección del anestésico local, importancia que se ha evidenciado con la necesidad de incorporar estudios ecográficos para localizar de forma mucho más precisa las diferentes

estructuras vasculares y nerviosas, dado que las lesiones histológicas en nervios se ven con mucho mayor frecuencia si el fármaco fue administrado de forma intrafascicular que extrafascicular o extraneural.

Estas lesiones han generado preocupación dado que en principio el agregar un coadyuvante que también se haya asociado a neurotoxicidad va a incrementar teóricamente el riesgo de lesión nerviosa, por lo que es un factor a tomar en cuenta a la hora de adicionar un fármaco adicional al anestésico local elegido a administrar.

3.9.2. Analgésicos Opioides

Actualmente los opioides se consideran los analgésicos más potentes disponibles y se emplean en la fase perioperatoria para reducir las respuestas autónomas a la estimulación nociva (quirúrgica) y para combatir el dolor postoperatorio agudo, sin embargo estos fármacos implican una serie de eventos adversos desagradables y frecuentes como hipotensión ortostática, depresión respiratoria, sedación, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, entre otros y de forma crónica se han asociado a dependencia y adicción, por lo que la búsqueda e implementación de estrategias analgésicas postoperatorias recobran sumo interés como opciones valiosas que disminuyan su consumo y por ende, el riesgo a presentar algunos de los efectos adversos ya descritos.

Como señala Cardozo-Ortiz et al., (2020) el término opiáceo se utiliza para referirse a los compuestos procedentes del opio, mientras que un opioide es una sustancia endógena o exógena que tiene un efecto análogo al de la morfina. Los opioides se pueden clasificar de acuerdo a distintos criterios, uno de los más prácticos es mediante su estructura (ver figura 9.)

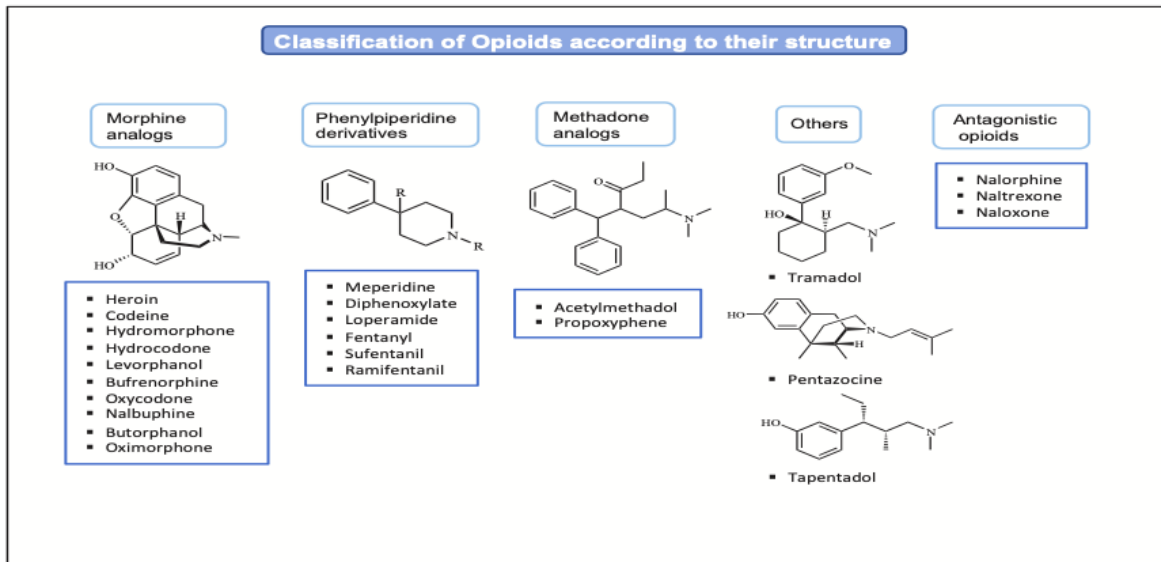


Figura 9. Clasificación de los opioides de acuerdo con su estructura.

Fuente: Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, M. A., Lor, K. B., Cuevas- Flores, M. R, Flores de la Torre, J. A., Covarrubias, S. A. (2020). Opioids: Pharmacology and epidemiology. Revista Bio Ciencias 7, e955.

Los opioides actúan sobre receptores específicos clasificados en familia cuádrupartita del receptor opioide que consisten en el receptor μ - opioide (MOR), el receptor de κ -opioide (KOR), el receptor δ -opioide (DOR) y el receptor NOP. (10, 11 barash pag 859). Estos son receptores acoplados a la familia de proteína G (GPCR) con rodopsina y cada opioide va a ejercer un efecto diferente actuando como agonista potente (como la morfina, oxicodona, fentanilo, meperidina o metadona), antagonista (como la naloxona y naltrexona) o agonista/antagonista (como el butorfanol, nalbufina o pentazocina).

Los receptores intervienen en múltiples funciones reguladoras implicadas en respuestas nociceptores, estrés, emocionales y hedonistas, también en la modulación de la termorregulación, la respiración, la función neuroendocrina, la motilidad gastrointestinal y respuestas inmunitarias. (Barash, 2018, p.859)

Dentro de un mismo subgrupo de receptores opioides se da una variedad de respuestas fisiológicas como en el caso del receptor MOR, el cual presenta tres subreceptores; el μ 1 que interviene en la analgesia por opioides, el μ 2 que participa

en la depresión respiratoria asociada a opioides y el μ_3 interviene en la supresión inmunitaria inducida por opioide. (Pasternak y Stefano, 1999)

La activación de cada receptor opioide va a inducir cambios intracelulares específicos, como señala Shang y Filizola (2015) tanto los receptores DOR como MOR van a estar acoplados a proteínas G_i (inhibitorias), en el caso del receptor DOR su estimulación va a generar una disociación del trímero $\beta\gamma$ lo que incrementa la conductancia al potasio generando hiperpolarización de la membrana celular y con supresión secundaria de los estímulos despolarizantes. Además de actuar sobre canales iónicos de potasio, también estimula las corrientes GIRK que hiperpolarizan e inhiben a las neuronas postsinápticas.

También va a disminuir la actividad del canal de calcio, lo que va a generar una reducción en la liberación de neurotransmisores en las terminales sinápticas. Otro efecto asociado a la activación de estos receptores es la producción de GTP que inhibe la actividad del adenilato ciclasa (AC) produciendo una disminución del AMPc y una menor activación de la proteína quinasa A (PKA). Los receptores KOR actúan de igual manera con la inhibición de la PKA por el mismo mecanismo descrito, pero además, con la disociación del trímero en su subunidad $\beta\gamma$ se reduce la actividad del calcio intracelular y disminuye la liberación de neurotransmisores.

Los opioides ejercen su efecto analgésico actuando por vías centrales y periféricas. Como suscribe Scholz et al., (2007) el efecto periférico se debe a que actúan directamente en las neuronas sensitivas (fibra Delta y C) para inhibir la transmisión de la señal dolorosa. Igualmente los receptores opioides se sitúan en neuronas y en células inmunitarias como leucocitos, normalmente al ocurrir una lesión tisular se activa la cascada inflamatoria, se induce la actividad espontánea de nociceptores y se sensibilizan a las neuronas sensitivas para inducir dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia (mayor sensibilidad al dolor) de manera que, el mismo proceso inflamatorio va a estimular el incremento de receptores opioides y con ello la acción

antinociceptiva de los opioides liberados por células inmunitarias va a dar inicio a la analgesia antagonista impulsada por opioides endógenos.

En los efectos analgésicos mediados por mecanismos centrales se describen tres tipos distintos; en primer lugar la analgesia mediada por estrés donde participan receptores MOR, en segundo lugar la analgesia inducida por placebo que aplaca el dolor consecuente a la expectativa de alivio (regulada por MOR) y en tercer lugar la modulación condicionada al dolor que se hace manifiesto cuando se aplica un estímulo nocivo en una región del cuerpo y este se ve reducido al aplicar un segundo estímulo del mismo tipo al activarse las vías inhibitorias descendentes desde los centros supraespinales. (Millan et al., 2002)

3.9.2.1. Farmacocinética y farmacodinámica.

Los principales factores que afectan la concentración plasmática de los opioides son los parámetros ponderales de cada paciente como la masa corporal magra y grasa y la función renal y hepática con el gasto urinario, ya que los opioides dependen de estos órganos para su metabolismo y eliminación con variaciones entre cada uno.

La constante de distribución y eliminación de los opioides va a depender de las propiedades fisicoquímicas como el tamaño de la molécula, de la pKa (afecta el grado de ionización de la molécula y depende del pH plasmático), de su porcentaje de unión a proteínas (con albúmina y glucoproteínas alfa-1 ácida) y de su liposolubilidad (siendo los más liposolubles los fenilpiperidínicos como el fentanilo, sufentanilo y alfentanilo).

El volumen de distribución (VD) para cada fármaco va a variar según las propiedades fisicoquímicas, como indica Barash et al., (2017) “si VD es menor, la disminución en la concentración plasmática dependerá de la eliminación y así la desaparición de la analgesia, mientras que la redistribución explica la pérdida del efecto analgésico en fármacos con VD alto.” Por ejemplo, hay VD elevado en

opioides lipófilos con poca afinidad de unión a proteínas como el fentanilo (VD=300L), mientras que hay VD bajo con el remifentanilo y alfentanilo debido a eliminación rápida o gran unión a proteínas.

Como conclusión, el tiempo que durará el efecto analgésico de un opioide va a depender fundamentalmente de la dosis del opioide, de los procesos cinéticos neuronales y del receptor desde el cerebro al plasma y de la semivida sensible al contexto que se define como el tiempo necesario para que la concentración plasmática del fármaco disminuya a la mitad a partir de una concentración en equilibrio. El fármaco tiene varias semividas y no una sola, de ello depende la duración de la infusión Hughes et al.,(1992)

Los opioides en general se metabolizan fundamentalmente en hígado por fase I o fase II, en menor medida otros sitios donde se metabolizan son los enterocitos en el tracto gastrointestinal, los riñones o en el encéfalo. De manera particular, la morfina y buprenorfina tienen recaptación de vuelta al torrente sanguíneo y sus metabolitos pueden activarse o inactivarse mediando el efecto analgésico y reacciones adversas. También el consumo concomitante de inductores o inhibidores enzimáticos del P450 afectan la eficacia de los opioides así como diferentes variaciones genéticas en cada paciente.

3.9.2.2. Efectos adversos.

Como se mencionó al inicio del apartado, los opioides ocasionan una serie de efectos adversos de gran importancia que han impulsado la investigación de otras opciones terapéuticas para el manejo del dolor postoperatorio. De todos, quizás uno de lo más importantes es la depresión respiratoria.

La incidencia de depresión respiratoria asociada al uso de opioides se estima en 0.5% con límites de 0.2% al 2% o sea, 1 de cada 200 pacientes desarrollará problemas respiratorios que ameriten la administración de naloxona. Como indica

Dahan et al.,(2010) en investigaciones comparativas con asignación al azar en las que se utilizó la morfina como elemento comparativo positivo (control), la incidencia de depresión respiratoria inducida por tal opioide fue muchas veces mayor, con hipoventilación (frecuencia respiratoria < 8 respiraciones/minuto) incluso en el 30% de pacientes durante la administración de morfina mediante analgesia controlada por el paciente (PCA).

Se ha identificado mayor riesgo de presentar depresión respiratoria por opioides en pacientes obesos, en pacientes que presenten periodos de hipopnea o apnea durante el sueño, pacientes con enfermedades neuromusculares, prematuros, pacientes consumidores crónicos de opioides y en adultos mayores. Dahan et al., (2010)

El mecanismo de depresión respiratoria yace en parte en la velocidad de administración, ya que al administrarlo a un ritmo de inyección lo suficientemente lento (lapso de minutos), la depresión de neuronas respiratorias del tallo encefálico coincide con la acumulación de dióxido de carbono (CO₂) arterial, de esta forma el efecto estimulante de la hipercapnia y el incremento de CO₂ en los quimiorreceptores periféricos y centrales superan la reducción del volumen ventilatorio y lentitud de la frecuencia respiratoria, dicho efecto se evalúa con la PTECO₂ o arterial. Al administrar opioides potentes que cruzan la barrera hematoencefálica con rapidez como el fentanilo, el sufentanilo y el remifentanilo; se genera una depresión rápida de las neuronas involucradas en la respiración y no habrá tiempo suficiente para la acumulación gradual del CO₂ lo que resulta en una apnea, la cual se evita administrando el fármaco lentamente. (Barash et al., 2017)

Las náuseas y vómitos son también otro efecto adverso frecuente asociado al uso de opioides, se presentan en una incidencia del de 50% luego de una anestesia balanceada, las mujeres son más sensibles y este efecto está mediado por la estimulación de la zona de desencadenamiento de quimiorreceptores (CTZ) en el área postrema del tallo encefálico y también por efectos directos en el tracto

gastrointestinal, contribuye además el traslado del paciente ya que intensifican la sensibilidad del sistema vestibular

El área postrema tiene además de receptores opioides, receptores serotonina (5-HT₃), histaminérgicos, dopaminérgicos (D₂) y acetilcolina muscarínicos y recibe aferencias del nervio vago y órganos vestibulares, los anestésicos inhalados contribuyen a este efecto de NVPO. Para el tratamiento resultan útiles antagonistas dopaminérgicos (droperidol), antagonistas 5-HT₃ (ondansetrón) y corticoesteroides (dexametasona). El uso de propofol y no anestésicos inhalados reducen su incidencia, empleo de analgesia regional postoperatoria y no opioides intravenosos o bien antieméticos antes de terminar la cirugía. (Marcario et al., 1999)

A manera de resumen otros efectos adversos con diferentes porcentajes de incidencia son el retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento, distensión abdominal, íleo paralítico, retención urinaria (más frecuente en hombres y con la administración neuroaxial), liberación de histamina, miosis, rigidez muscular, mareos, obnubilación, sedación, somnolencia y euforia, hipotensión ortostática, bradicardia leve y caída de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, entre otros.

3.9.2.3. Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista parcial de MOR altamente lipofílico que se deriva de la tebaína y es 25-50 veces más potente que la morfina. Como agonista de MOR parcial, la buprenorfina tiene una actividad intrínseca limitada y, en consecuencia, puede mostrar antagonismo cuando se usa junto con un agonista completo como la morfina. Estas propiedades hacen que tenga utilidad en el manejo del abuso y abstinencia de opioides (Elkader y Sproule, 2005).

3.9.2.3.1. Farmacocinética.

La buprenorfina es bien absorbida por la mayoría de las rutas y produce analgesia y otros efectos del CNS que son cualitativamente similares a los de la morfina. La $t_{1/2}$ para la disociación del receptor es de 166 minutos para la buprenorfina, en comparación con 7 minutos para el fentanilo.

Por tanto, los niveles plasmáticos de buprenorfina pueden no coincidir con los efectos clínicos. Los efectos cardiovasculares y otros efectos secundarios (p. ej., sedación, náuseas, vómitos, mareos, sudoración y dolor de cabeza) parecen ser similares a los de los opioides similares a la morfina. Administrada por vía sublingual, la buprenorfina (0.4-0.8 mg) produce analgesia satisfactoria en pacientes posoperatorios. El pico de concentración en sangre se produce en un lapso de 5 min a partir de la inyección intramuscular y en 1-2 h después de administración oral o sublingual. Mientras que el $t_{1/2}$ del plasma en plasma es de aproximadamente 3 h, este valor tiene poca relación con la tasa de desaparición de los efectos.

La buprenorfina se metaboliza a norbuprenorfina por CYP3A4 y no debe tomarse con inhibidores conocidos de CYP3A4 (p. ej., antifúngicos azoles, antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa del HIV) o fármacos que inducen la actividad de CYP3A4 (p. ej., ciertos anticonvulsivos y rifampicina). Tanto los metabolitos N-desalquilados como los conjugados se detectan en la orina, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en las heces. Cuando se suspende la buprenorfina, se desarrolla un síndrome de abstinencia que se retrasa en el inicio durante 2-14 días y persiste durante 1-2 semanas.

3.9.2.3.2. Indicaciones terapéuticas

La inyección de buprenorfina y la película transdérmica están indicadas para su uso como analgésico. Las preparaciones sublinguales/bucales de buprenorfina sola y

en combinaciones de dosis fijas con naloxona se usan para el tratamiento de la dependencia de opioides; las propiedades agonistas parciales de la buprenorfina limitan su utilidad en el tratamiento de adictos que requieren altas dosis de mantenimiento de opioides; en Estados Unidos este uso está limitado por la ley de tratamiento

de adicción a los fármacos. La dosis intramuscular o intravenosa habitual para la analgesia es de 0.3 mg cada 6 h.

Alrededor de 0.3 mg de buprenorfina IM es equianalgésico con 10 mg de morfina IM. Algunos de los efectos subjetivos y depresivos respiratorios son inequívocamente más lentos en el inicio y duran más que los de la morfina. La buprenorfina es un agonista parcial de MOR; por tanto, puede causar síntomas de abstinencia en pacientes que han estado recibiendo agonistas de MOR durante varias semanas. Combate la depresión respiratoria producida por dosis anestésicas de fentanilo y naloxona sin revertir por completo el alivio opioide del dolor. La depresión respiratoria y otros efectos de la buprenorfina se pueden prevenir con la administración previa de naloxona, pero no se revierten fácilmente con altas dosis de naloxona una vez que se han producido los efectos, probablemente debido a la disociación lenta de la buprenorfina de los receptores opioides.

3.9.3. Agonistas alfa2

3.9.3.1. Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un conocido agonista α_2 adrenérgico, distribuido tanto en la médula espinal como en el SNC, principalmente en el locus ceruleus y participa en la activación de los centros del sueño en el cerebro. Ejerce un efecto sedante con mínima depresión respiratoria, de manera que el paciente puede despertar fácilmente, lo que lo hace un fármaco muy atractivo para procedimientos quirúrgicos de corta duración.

A nivel supraespinal, este fármaco simula un perfil normal de sueño no REM en el electroencefalograma (EEG) y logra ejercer sus efectos analgésicos a nivel de la médula espinal. La dosis recomendada como fármaco sedante es la administración de un bolo 0.5-1ug/kg en lapso de 15 min, seguido de goteo a razón de 0.3-0.7 ug/kg/h aproximadamente. (Butterworth et al., 2019)

Dentro del perfil de efectos adversos se encuentra la bradicardia e hipotensión, disminuyendo 7mmHg la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca en un promedio de 1-8 lpm, esto se debe por su mecanismo de acción como agonista α_2 adrenérgico presináptico.

Dentro de sus indicaciones terapéuticas está para la abstinencia alcohólica, por cocaína y opioides y para tratamiento sintomático por intoxicación por cocaína, además resulta una opción útil para sedación en personas en la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica asistida y para sedación para procedimientos en niños, tiene además un efecto ansiolítico adecuado en el preoperatorio y para el manejo del delirio al recuperar la conciencia. De momento su principal atractivo es ser el único sedante con mínimos efectos en la función respiratoria.

3.9.3.1.1. Farmacocinética

Presenta un porcentaje de unión a proteínas del 94% y disminuye significativamente en pacientes con enfermedad hepática. Su biotransformación se da mediante glucoronidación directa y también mediante metabolismo por el citocromo P450 hepático. Presenta un patrón de distribución rápida con una semivida de 6 min y de eliminación de 2h. este fármaco requiere de menores dosis como sedante de rescate, en comparación con el midazolam o la morfina, es útil para sedación para técnicas neuroquirúrgicas y que además cuenta con propiedades analgésicas y disminuye así, los requerimientos de opioides. También útil para sedación durante intubación con fibra óptica y procedimientos broncoscópicos y como prevención de delirio post-operatorio a dosis de 0.5-1ug/kg. (Butterworth et al., 2019)

En comparación con el propofol, la dexmedetomidina tiene un inicio de sedación más prolongado, con una duración de sedación más prolongada y pero con mayor incidencia de hipotensión. Ejerce efectos mínimos en los potenciales somatosensitivos y motores durante la cirugía de columna que amerite monitorización con potenciales evocados.

Su perfil de efectos adversos cardiovasculares reviste los de mayor incidencia y relevancia clínica, siendo la hipotensión arterial uno de los más frecuentes; donde con infusiones de 1ug/kg se observó una reducción de la presión arterial en 23%, pero esta vuelve a la normalidad en el transcurso de 6 horas. Por otra parte, la bradicardia se documenta en 40% de los casos y se corrige con atropina, efedrina o con la administración de volumen y ocurre generalmente con la primera dosis de carga del fármaco. Otros efectos adversos menos frecuentes son la xerostomía, náuseas e hipertensión refleja.

3.9.4. Corticoesteroides

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es un mecanismo de retroalimentación negativa que controla y regula la liberación de cortisol. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) se produce en el hipotálamo. Su liberación se desencadena por la estimulación de varios centros del cerebro en respuesta al estrés fisiológico y emocional o naturalmente como parte del ritmo circadiano. CRH desencadena la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria anterior.

La ACTH actúa sobre las glándulas suprarrenales para estimular la liberación de cortisol de la zona fasciculada. El cortisol luego retroalimentará la hipófisis anterior y el hipotálamo para regular la baja la liberación de ACTH y CRH.

El cortisol viaja en gran medida unido a la globulina fijadora de cortisol y a la albúmina. Debido a que más del 90% está unido a proteínas, su vida media es relativamente larga, hasta 90 minutos. El cortisol es crucial para mantener la homeostasis a través del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas y tiene otros efectos generalizados en todo el cuerpo. (Keane y Grewal, 2020)

La liberación de cortisol está controlada por un ritmo circadiano diurno y ultradiano, generándose dos picos a lo largo del día, el primero hacia las 8:00 horas y otro de menor intensidad hacia las 16:00 horas.

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los corticosteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), que tienen 21 átomos de carbono, y los andrógenos, que tienen 19 carbonos. Históricamente, las acciones de los corticosteroides se describieron como glucocorticoides (que reflejan su actividad reguladora del metabolismo de carbohidratos) y mineralocorticoides (lo que refleja su actividad reguladora del equilibrio electrolítico). En los humanos, el cortisol es el principal glucocorticoide y la aldosterona es el mineralocorticoide fisiológico. (Brunton et al., 2019, p.849)

A partir de su estructura molecular, se han desarrollado corticoesteroides sintéticos, que con pequeñas modificaciones en su estructura permite presentar variaciones tanto en su potencia como en la duración de su acción, como se resume en la Tabla 6.

Tabla 6. Potencialidades relativas y dosis equivalentes de corticoesteroides representativos.

Compuesto	Potencia antiinflamatori a	Potencia mineralocorticoi de	Duración de acción ^a	Dosis equivalente (mg) ^b
Hidrocortisona^c	1	1	C	20
Cortisona	0.8	0.8	C	25
Fludrocortisona	10	125	I	. ^d

Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
Metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	L	0.75
Dexametasona	25	0	L	0.75

Fuente: Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). Las bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman e Gilman-13. Artmed Editora.

Nota:

a t_{1/2} biológica: C, corta (8-12 h); I, intermedia (12-36 h); L, larga (36-72 h).

b Las relaciones de dosis sólo se aplican a la administración oral o intravenosa; las potencias pueden diferir en gran medida después de la administración intramuscular o intraarticular.

c El nombre del cortisol cuando se usa como fármaco.

d Este agente se usa por sus efectos mineralocorticoides, no por los efectos de los glucocorticoides.

Los glucocorticoides (GC) sintéticos se unen a proteínas receptores para regular la expresión de genes específicos reactivos a corticoesteroides y con esto, cambiar las concentraciones y disposición de proteínas sintetizadas por diferentes tejidos efectores. Dado a que los efectos farmacológicos de este grupo de medicamentos se ejercen mediante la expresión génica, estos se aprecian luego de algunas horas de haberse administrado el fármaco.

Los receptores glucocorticoides (GR) son familia de los receptores nucleares de transcripción, con secuencia del empalme de ARN alternativo y se encuentran en el citoplasma en una forma activa de complejos. La unión de estos receptores con esteroides da lugar a la activación del receptor y desplazamiento (translocación) al núcleo.

Existen diversas isoformas como el GR α que es la isoforma reactiva prototípica, la forma GR β es la variante negativa dominante (no se une a GC y no activa la

expresión genética), hay polimorfismos que explican insensibilidad a esteroides. Al unirse al ligando, el GR se disocia de sus proteínas y se transloca o desplaza al núcleo donde interactúa con GRE (glucocorticoid responsive elements) que confieren especificidad para la inducción a la transcripción genética. (Brunton et al., 2018)

De esta forma las interacciones entre GR-GRE activan o inhiben genes, la inhibición frena la transcripción de la POMC generando retroalimentación negativa del eje. Dentro de algunos de los genes regulados se encuentran los de la COX2, la NOS2 inducible y los de algunas citocinas de acción proinflamatorias, colagenasas, estromelina y factores de transcripción como NF-KB y AP-1. (Brunton et al., 2018)

Este efecto farmacológico hace de los glucocorticoides fármacos ideales no solamente para el tratamiento de trastornos inflamatorios sino que también, para trastornos inflamatorios mediados por mecanismos autoinmunes en muchas de sus manifestaciones clínicas, también como terapia de reemplazo hormonal en pacientes con insuficiencia suprarrenal, para prevención de náuseas y vómitos, enfermedades renales como el síndrome nefrótico, del edema cerebral, maduración pulmonar en pacientes prematuros y hasta tienen utilidad con fines diagnósticos para diferenciar entre las diferentes causas del síndrome de Cushing (Arnaldi et al., 2003)

3.9.4.1.1. Farmacocinética.

Los glucocorticoides son eficaces luego de ingeridos y alcanzan grandes concentraciones luego de ser administrados por vía intravenosa. Por vía intramuscular es donde se obtienen los efectos más duraderos al administrarse suspensiones de hidrocortisona, sus ésteres y congéneres.

Estos fármacos se absorben sistémicamente por vía local como espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias. Más del 90% se une a proteínas, solo la fracción no unida es activa y puede penetrar las células, en tanto la otra fracción se

une a proteínas plasmáticas donde se distribuyen por el organismo como la cortisol binding protein (CBG) o transcortina y la albúmina.

Son metabolizados hasta su derivado 11 β -hidroxi antes de ser activos, la isoenzima de tipo 1 de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β HSD1) cataliza dicha reducción sobre todo en el hígado, pero también ocurre en otros tejidos como en adipocitos, piel, huesos y ojo. (Brunton et al., 2018)

Los efectos adversos asociados a su uso son numerosos. Su uso por una determinada cantidad de tiempo va a generar una inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal, de manera que la interrupción brusca del tratamiento puede conllevar a un riesgo mortal para la vida dado que la recuperación del eje puede tardar semanas o meses, inclusive hasta años.

Es por esto, que se han creado protocolos para disminuir la terapia en sujetos sometidos a ella por largos periodos de tiempo de forma progresiva y monitorizada. La supresión que se da durante 2-4 semanas se deben considerar con moderada deficiencia del eje y amerita supervisión por parte del médico.

De manera breve otras complicaciones asociadas al uso de corticoesteroides (especialmente de forma prolongada) son: alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión, hiperglicemia, mayor susceptibilidad a infecciones, posibilidad de desarrollar úlceras pépticas, osteoporosis, miopatías, trastornos conductuales, caratas, retraso del crecimiento y cambio en proporciones corporales después del consumo excesivo incluidos redistribución de grasa, estrías y equimosis. (Brunton et al., 2018)

3.9.4.2. [Dexametasona](#)

La dexametasona (9a-fluoro-16a-metilprednisolona) es un corticosteroide sintético de acción prolongada con una actividad mineralocorticoide insignificante. Se

caracteriza por el átomo de flúor en C9 en el anillo de esteroides. Es 25 veces más potente que la hidrocortisona. Debido a su acción intracelular, los efectos farmacológicos pueden persistir incluso después de que las concentraciones plasmáticas disminuyan. Estos efectos pueden tardar hasta 8 horas en manifestarse, y pueden durar más de 36 horas.

La dexametasona está disponible como preparación oral con un 80% de biodisponibilidad. También se puede administrar por vía tópica, intravenosa o intramuscular. Está altamente unido a proteínas.

La dexametasona se distribuye rápidamente a través de todos los tejidos. Atraviesa la placenta y entra en la leche materna. La dexametasona, al igual que otros corticosteroides, sufre un metabolismo extenso en el hígado por enzimas microsomales. Se conjuga además con el ácido glucurónico y los sulfatos, que se excretan por vía renal como metabolitos inactivos.

Los esteroides reducen la inflamación y son inmunosupresores. Atraviesan la membrana celular y se unen a un receptor de glucocorticoides. El complejo se mueve hacia el núcleo celular, donde suprimirá y estimulará la transcripción. Esto conduce a una reducción de los mediadores proinflamatorios como eosinófilos, mastocitos, macrófagos, interleucinas y fosfolipasa A2. Existe una regulación al alza de los mediadores antiinflamatorios, que en última instancia reduce la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

3.9.4.3. Triamcinolona

La triamcinolona, al igual que otros fármacos sintéticos derivados de la estructura principal del cortisol, posee efectos tanto antiinflamatorios e inmunosupresores en sus diferentes vías de administración. Se ha descrito que posee cierta actividad

mineralocorticoide, por lo que no es un fármaco recomendado dentro de la terapia de reemplazo hormonal. (Hanina, N.A, 1995)

Recobra importancia la gran versatilidad que muestra la triamcinolona en sus múltiples vías de administración, ya que se administra por se utiliza por vía oral, nasal, parenteral, tópica y aerosol; compartiendo muchas de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas propiamente de los corticoesteroides descritos anteriormente.

3.9.4.1.2. Mecanismo de Acción.

Como comentado, al igual que los corticosteroides endógenos se producen en la corteza adrenal y los efectos farmacológicos obedecen a la modificación de la activación enzimática específica, especialmente aquellas implicadas en el desarrollo de procesos inflamatorios e inmunoreguladores.

Dentro de algunos de los efectos mencionados, está la reducción en la inflamatoria, por lo cual resulta llamativa la triamcinolona en el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a diferentes procedimientos ortopédicos.

Ayudan a inhibir la liberación de las hidrolasas de los leucocitos, prevenir la acumulación de macrófagos en los lugares de la infección interfiriendo con la adhesión de los leucocitos a la pared de los capilares, y reducir la permeabilidad de la membrana de los capilares reduciendo el edema. También inhiben la liberación de histamina y de kininas e interfieren con la formación de tejido cicatricial. Los efectos antiinflamatorios de los corticoides están mediatizados por proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, las llamadas lipocortinas. Estas, a su vez, controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación como los leucotrienos y las prostaglandinas al inhibir la síntesis de su precursor, el ácido araquidónico. (ANMAT, 2013)

3.9.4.1.3. Farmacocinética

Después de su administración oral la triamcinolona se absorbe rápidamente y los efectos máximos se observan a las 1-2 horas. El inicio y la duración de las suspensiones de triamcinolona dependen de la vía de administración y del lugar en el que se inyecta. La biodisponibilidad de la triamcinolona aplicada sobre la piel depende de la condición e integridad de piel: la absorción es mayor en la piel enferma o inflamada, o en las áreas en las que el estrato córneo es más delgado como los párpados, los genitales y la cara. Puede producirse una cierta absorción del fármaco, sobre todo cuando se aplica sobre las mucosas. (ANMAT, 2013)

3.9.4.1.4. Posología

La dosis inicial de Trigon Depot (triamcinolona acetónido) puede variar desde 2,5 a 60 mg diarios dependiendo de la entidad de la enfermedad específica que esté siendo tratada (ver Dosificación). En situaciones de menor gravedad, son generalmente suficientes dosis más bajas, mientras que determinados pacientes pueden requerir dosis iniciales mayores. Normalmente los intervalos de dosis parenterales son de 1/3 a 1/2 de la dosis oral, administrada cada 12 horas. Sin embargo, en situaciones de riesgo vital, puede estar justificada la administración de dosis superiores.

Este medicamento tiene un efecto de larga duración que puede ser permanente, o sostenido durante varias semanas.

Local

Administración intraarticular o intrasinovial e inyección en la cubierta del tendón: normalmente es suficiente una única inyección local de triamcinolona acetónido, pero pueden ser necesarias varias inyecciones para el alivio de los síntomas.

Dosis inicial: de 2,5 a 5 mg en pequeñas articulaciones y de 5 a 15 mg en articulaciones grandes, dependiendo de la magnitud de la alteración concreta de la

que se trate. En adultos, normalmente han sido suficientes para aliviar los síntomas dosis de hasta 10 mg en pequeñas áreas y hasta 40 mg en áreas mayores. Se han administrado sin reacciones adversas inyecciones únicas en varias articulaciones, hasta un total de 80 mg.

Según Reid I,R (1997) los glucocorticoides, incluyendo la triamcinolona interaccionan con el metabolismo del calcio, con lo que se reduce la síntesis de hueso por los osteoblastos al inhibir la síntesis de proteínas en la matriz ósea. También se observa una reducción de la absorción de calcio tanto en el intestino como en las nefronas, efectos todos ellos que contribuyen a la osteoporosis, la reacción adversa más importante inducida por los glucocorticoides. Por el contrario, los glucocorticoides no modifican el metabolismo de la vitamina D. Se recomienda, en particular en las mujeres postmenopausicas, una monitorización frecuente para detectar precozmente signos de osteoporosis.

3.9.5. Antagonistas Receptor N-Metil – D-Aspartato (NMDA)

3.9.5.1. Ketamina

La ketamina es una arilciclohexilamina, congénere de la fenciclidina. La ketamina se suministra como una mezcla de isómeros R+ y S– aunque los isómeros S son más potentes y tienen menos efectos secundarios. Aunque más lipófilico que el tiopental, la ketamina es soluble en agua.

La ketamina es útil para anestésiar a los pacientes en riesgo de hipotensión y broncoespasmo y para ciertos procedimientos pediátricos. Sin embargo, los efectos secundarios significativos limitan su uso rutinario. La ketamina rápidamente produce un estado hipnótico bastante distinto al de otros anestésicos. Los pacientes tienen una analgesia intensa, falta de respuesta a órdenes y tienen amnesia, pero pueden tener los ojos abiertos, mover las extremidades involuntariamente y respirar espontáneamente. Este estado cataléptico se ha denominado anestesia disociativa.

Se ha demostrado que la administración de ketamina reduce el desarrollo de tolerancia al uso de opiáceos por tiempo prolongado.

La ketamina generalmente se administra por vía intravenosa pero también es eficaz por vía intramuscular, oral y rectal. La ketamina no provoca dolor al momento de la inyección o un comportamiento excitador verdadero como se describe para el metohexital, pero los movimientos involuntarios producidos por la ketamina pueden confundirse con la excitación anestésica. Bajas dosis de ketamina tienen un uso potencial en la depresión (Rasmussen et al., 2013).

El comienzo y la duración de una dosis de inducción de ketamina están determinados por los mismos mecanismos de distribución y redistribución operantes para todos los otros anestésicos parenterales. La ketamina se metaboliza a norketamina por los CYP hepáticos (principalmente por 3A4, menos por 2B6 y 2D9). La norketamina, con ~20% de la actividad de la ketamina, se hidroxila y se excreta en la orina y la bilis. El gran volumen de distribución de ketamina y su rápida eliminación lo hacen adecuado para la infusión continua

En SNC Sistema nervioso la ketamina tiene actividad simpaticomimética indirecta y produce distintos efectos conductuales. El estado cataléptico inducido por la ketamina se acompaña de nistagmo con dilatación pupilar, salivación, lagrimeo y movimientos espontáneos de las extremidades con un incremento del tono muscular. Los pacientes son amnésicos e insensibles a los estímulos dolorosos.

La ketamina produce una analgesia profunda, una clara ventaja sobre otros anestésicos parenterales. A diferencia de otros anestésicos parenterales, la ketamina aumenta el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y la presión intracraneal (ICP) con una alteración mínima del metabolismo cerebral. Los efectos de la ketamina en CBF pueden ser atenuados fácilmente por la administración simultánea de agentes hipnóticos sedantes.

El delirio al despertar, caracterizado por alucinaciones, sueños vívidos y delirios, es una complicación frecuente de la ketamina que puede ocasionar un gran malestar en los pacientes y puede complicar el tratamiento posoperatorio. Las benzodiazepinas reducen la incidencia del delirio al despertar de la anestesia.

A diferencia de otros anestésicos, la dosis de inducción de ketamina aumenta la presión sanguínea, la frecuencia y el gasto cardíacos. Los efectos cardiovasculares son indirectos y probablemente estén mediados por inhibición de la recaptación de catecolaminas tanto central como periférica. La ketamina tiene actividad inotrópica y vasodilatadora negativa directa, pero estos efectos son generalmente contrarrestados por la acción simpaticomimética indirecta. Por tanto, la ketamina es un fármaco útil, junto con el etomidato, para pacientes en riesgo de hipotensión durante la anestesia. Aunque no es arritmogénica, la ketamina aumenta el consumo de O₂ del miocardio y no es un fármaco ideal para los pacientes con riesgo de isquemia miocárdica.

Los efectos de la ketamina en el aparato respiratorio son quizás la mejor indicación para su uso. Las dosis de inducción de ketamina producen una disminución leve y transitoria en la ventilación por minuto, pero la depresión respiratoria es menos intensa que con otros anestésicos parenterales. La ketamina es un potente broncodilatador y es particularmente adecuado para anestesiarse a pacientes con alto riesgo de broncoespasmo.

3.9.5.2. Sulfato de Magnesio

Según Bailard et al., (2014) el sulfato de magnesio actúa regulando el influjo de calcio hacia las neuronas y se ha demostrado en algunos estudios, que de esta manera mejora la anestesia y analgesia cuando se emplea por vía intravenosa e intratecal. El magnesio ampliamente ha documentado sus efectos antagonistas en los receptores NMDA de glutamato.

3.10. Coadyuvantes farmacológicos no convencionales.

Ante los resultados poco claros sobre la eficacia de los fármacos en la coadyuvancia del dolor regional, se ha puesto la mira en otras modalidades no farmacológicas para el manejo del dolor regional como se describirán a continuación.

3.10.1. Tratamiento con Neurotoxinas

Según indica Tortosa (2016), en los últimos tiempos se ha investigado sobre nuevas moléculas que sirvan como anestésicos o coadyuvantes de estos, de manera que se logre prolongar el bloqueo en el tiempo y con un perfil de menos efectos adversos. A raíz de esta premisa se han llevado a cabo estudios de forma experimental con ciertas neurotoxinas, mostrando una duración de acción de la anestesia y analgesia, la cual no se habría logrado con la administración única de anestésico local. Las neurotoxinas descritas hasta la fecha son la Neo-Saxotoxina (Neo-SXT) y la Tetrodotoxina (TTX).

Profundizando en este mismo tema se realiza en un extenso estudio realizado por Vadhanan, P et cols (2015) que compara los efectos fisiológicos y farmacológicos ejercidos en el bloqueo periférico de nervios por parte de los anestésicos locales como el ejercido por estas neurotoxinas. Preliminarmente se sabe que existen diferentes isoformas de canales de sodio (Nav) y que los anestésicos locales carecen de una selectividad exclusiva por aquellos localizados en el nervio, lo que da origen a una serie de efectos adversos sistémicos al causar bloqueos de canales Nav en regiones sensibles como en corazón y cerebro. De manera que, como lo indica el autor; *“una baja afinidad clínica se traduce a una mayor toxicidad sistémica”*. (Vadhanan, P, 2015, p.390)

De manera llamativa las neurotoxinas han ganado cierto grado de atención, ya que éstas difieren en aspectos claves de los anestésicos locales. Como menciona Butterworth JF (2011); las neurotoxinas cuentan con una muy alta afinidad por

canales neuronales de Nav en comparación con los anestésicos locales, cuyas constantes de disociación para las neurotoxinas se encuentran en el rango de 10^{-9} a 10^{-6} mol/L, en tanto para los anestésicos locales se encuentran de 10^{-4} a 10^{-3} mol/L.

En la eficacia clínica de un fármaco no cuenta solamente la afinidad, sino también la especificidad del fármaco por su receptor, tal como describe Baer M, et cols (1976) las neurotoxinas son muy específicas para canales de sodio neuronales, de manera que los efectos cardiacos y neurológicos son menores, por ejemplo la afinidad de la neurotoxina en las fibras de Purkinje es 200 veces menor que aquella en los axones. Son toxinas extremadamente potentes por lo que requieren dosis pequeñas. De acuerdo a Strichartz G. (1984), son moléculas extremadamente potentes, y se requiere por lo tanto de dosis pequeñas, en este contexto a un pH de 2.2, con solamente 2 nM de Neo-Saxotoxina (neo-STX) genera una inhibición del 50% de los potenciales de acción compuestos en los nervios periféricos. En otras palabras, el autor establece, que la Neo-STX es hasta 1 millón de veces más potente que la lignocaína.

Como indica Kohane DS, et cols (2000) el sitio de acción de mencionadas toxinas es diferente, en tanto que los anestésicos locales bloquean la actividad de canales de sodio a través de su ingreso a la célula y llegada al poro interno del canal; las toxinas se unen en la porción externa del canal.

3.10.1.1. Neo-Saxotoxina.

La saxotoxina se obtiene a partir de ciertas especies de dinoflagelados y cianobacterias, su ingestión (usualmente mediante mariscos contaminados con crecimiento de algas tóxicas) y es el responsable del envenenamiento paralítico por mariscos. Explican Kohane & Strichartz (2000) que existe una diferencia estructural donde la Neo-STX se diferencia de la saxotoxina al poseer un átomo de oxígeno en vez de hidrógeno (-H) y en la ubicación del nitrógeno 1 de la STX es reemplazado

por un grupo hidroxilo (-OH). La Neo-STX ha demostrado ser más potente que la STX y que la TTX tanto in vivo como in vitro.

Se realizó un interesante estudio por Rodríguez-Navarro AJ (2007) en el cual se verificó por primera vez la eficacia clínica de la Neo STX en voluntarios humanos con 50mcg de neo-STX inyectada subcutáneamente en la piel de la pantorrilla y se midieron los respectivos parámetros sensitivos; todas las modalidades sensitivas (calor, frío, calor doloroso, frío doloroso y tacto) fueron abolidos por un promedio de 3 horas, el regreso a la normalidad somatosensorial tomó en promedio de 9-12 horas. De igual manera los mismos autores, infiltraron con Neo-STX la lesión quirúrgica luego de una colecistectomía laparoscópica que permitió niveles de dolor luego de 12 horas en comparación a la bupivacaína, la presencia de efectos adversos no fue más frecuente en el grupo que recibió Neo-STX

3.10.1.2. Tetrodotoxina

Esta toxina se encuentra normalmente en el pez globo y actúa como bloqueador específico de canales de sodio, pero de forma distinta a los anestésicos locales, dado que actúa en el poro externo del canal, afectando la vía de permeabilidad adyacente a la selectividad delicada de la región filtro del canal. (Wang GK, Strichartz GR (2012)

3.10.2. Dispositivos

3.10.2. Dispositivo Buzzy®

También se ha recurrido a estrategias psicológicas y físicas de estimulación sensorial para procedimientos que impliquen dolor agudo como las punciones en pediatría, las cuales consisten en la activación de la compuerta del dolor. Este dispositivo actúa desviando la atención asociada a la punción hacia otro tipo de estimulación sensorial como el frío o la vibración. Dado que esta tesis excluye estudios en niños, no se profundizará sobre este dispositivo pediátrico

3.10.3. Cryo/Cuff (Mango Frío)

De acuerdo a Holstrom, A & Hardin, B.C, (2005) este dispositivo fue concebido después de un estudio controlado, aleatorizado y prospectivo que consistió fundamentalmente en evaluar la eficacia de ventajas compresivos fríos junto con anestesia epidural en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla unicondilar.

El principal beneficio derivado de este estudio, fue menor consumo de morfina en comparación con los grupos control, pero no se evidenció diferencias entre dolor subjetivo, pérdida sanguínea, inflamación y funcionabilidad. A pesar de esto, el Cryo/Cuff se considera un dispositivo bien tolerado y libre de complicaciones,

3.10.4. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)

El mejorar la experiencia del paciente, en relación al manejo del dolor postoperatorio es fundamental tanto para el paciente como para los servicios de salud, donde el manejo del dolor postoperatorio se mantiene siendo un reto con procedimientos quirúrgicos más complejos. Johnson, M.I, (2017)

Esta no es una estrategia reciente, se viene utilizando desde la década de los setenta, con evidencia a favor de algunos procedimientos pero en contra de otros. A pesar de esto las recomendaciones se mantienen inconsistentes entre reportes y se ha comparado a otras terapias como acupuntura, crioterapia, técnicas de relajación entre otros.

El TENS consiste en una técnica no invasiva, que puede ser aplicable tanto para el dolor agudo como crónico, así como para dolores de tipo nociceptivo o neuropático, según menciona Johnson MI (2014), consiste en un equipo económico y de fácil acceso.

Según indica Gladwell PW, Badlan K, Cramp F, et al. (2015) los TENS alivian el dolor y mejora las actividades cotidianas, esto sin contar que es gustado por los pacientes dado que es autoadministrable y dosis guiada según requerimientos.

El TENS funciona gracias a una serie de corrientes pulsadas mediante electrodos, que se encuentran en contacto con la piel sana y estimula a los nervios subyacentes, de esta manera para cuadros de dolor leve se puede emplear solamente TENS y para dolores moderados-severos se puede emplear TENS asociado a tratamiento analgésico. No se puede omitir, que los TENS es una opción válida para aquellos paciente que no deseen utilizar algunos fármacos por su perfil de efectos adversos.

Esta estimulación, según explica Johnson, M.I, (2017) activa fibras de bajo umbral para provocar alivio semejante al frotar la zona, las corrientes bifásicas pulsadas con amplitud de pulso ajustable de 1- 60 mA, con frecuencias de pulso 1-200 pulsos/seg (Hz) y duración de 50 – 200mcseg.

Dentro de una serie de ventajas que plantea el uso de TENS, según cita Schug SA, et al (2016) se encuentra un menor sufrimiento por parte del paciente, mejoría en movilización, mejor mecánica pulmonar y por ende respiración adecuada, menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) al emplearse mejor cantidad de fármacos analgésicos, tos normal, permita una ingesta más pronta de alimentos y líquidos, disminuye el riesgo de infecciones, de hipoxia, problemas cardiacas, úlceras por presión, trombosis venosa profunda, anorexia, depresión y ansiedad.

A pesar de la evidencia existente, la recomendación general asociada al uso de TENS consiste en ser empleado en conjunto con farmacoterapia ante la complejidad de procedimientos quirúrgicos, como sugiere Pogatzki-Zahn E, et al (2017)

3.10.5. Crioanalgesia

La crioanalgesia se encuentra basada en la crioneurólisis, que consiste en el empleo de gases a temperaturas bajas como técnica de ablación reversible en nervios periféricos, con efecto analgésico temporal, como indica Ilfeld BM, et al. (2016).

Fue empleado inicialmente en 1961, actualmente la crioterapia más moderna emplea óxido nitroso o dióxido de carbono a alta presión y mediante el efecto Joule-Thomson; la temperatura cae cuando las partículas de gas se mueven de un sistema de alta a baja presión, induciendo una brusca expansión y absorción del calor. El gas sale del cuerpo mediante un cilindro de baja presión en medio del sistema de escape, como explica Gage AA, et al (2009)

El frío llega a producir degeneración Walleriana, la cual consiste en una lesión reversible del axón y logra inhibir la transmisión de señales tanto aferentes como eferentes. Se emplean temperaturas de hasta -100 °C, siendo más frío que el punto de ebullición del Dióxido de Carbono de -79 °C y del óxido nitroso de -88 °C. En tanto como indica Trescot AM (2003), el perineuro, endoneuro y epineuro permanecen intactos y el axón comienza a regenerarse entre 1-2mm/día

Se ha empleado con cierto éxito en cirugías como toracotomía, tonsilectomía y herniorrafía, siempre y cuando su uso sea con guía ecográfica. Una complicación asociada a su uso según Ilfeld BM (2011) es la parálisis muscular asociada de aquellos tejidos musculares que comparten la misma inervación en la que se intervino y otra complicación a mencionar es que la duración del efecto tiende a ser muy variable; desde semanas hasta meses como sugiere Ansbro FP (1946).

4. Presentación y análisis de datos

Con el paso del tiempo se ha constatado y consolidado la excelente efectividad no solo del uso postoperatorio de anestésicos locales vía perineural para el manejo del dolor, sino también su uso anestésico transoperatorio en cirugías selectas. Su popularidad creciente ha impulsado la búsqueda de fármacos coadyuvantes que acentúen este beneficio el cual se puede parametrizar mediante la duración del inicio de la acción, la duración del efecto analgésico, la disminución en el consumo de opioides de rescate en el postoperatorio y con la incidencia de efectos adversos.

Sobre este punto se han hecho estudios en una gran cantidad de medicamentos con propiedades analgésicas y que teóricamente cuenten con potencial de proveer algún tipo de beneficio al ser usados por vía perineural. Dentro de estos fármacos se han destacado principalmente la dexametasona, la dexmedetomidina, la triamcinolona y la buprenorfina; con una alta variabilidad tanto en sus propiedades analgésicas como en sus perfiles de efectos adversos.

El beneficio que con el paso del tiempo ha consolidado la anestesia regional es indudable, como manifiesta Emelife P, et al., (2018) la anestesia regional ideal provee anestesia completa durante el periodo de inflamación y dolor durante el intra y postoperatorio, con un mínimo bloqueo motor y con resolución completa sin efectos adversos y en minimizar el consumo de opioides se reduce la incidencia de estreñimiento, vómito y náuseas, prurito, delirio así como otros efectos que pueden prolongar la hospitalización y la estancia en la unidad de recuperación post anestésica.

Ante esta atractiva realidad, surge la interrogante sobre; ¿qué tipo de paciente es el que más se puede beneficiar con la anestesia regional para el manejo del dolor postoperatorio?, o bien, ¿qué condiciones concretas pueden asumir un riesgo para complicaciones asociadas a técnicas de bloqueo con anestésicos locales?

Ante estas preguntas, Emelife P, et al., (2018) ha propuesto a los pacientes con mayor beneficio como aquellos pacientes con alto riesgo de presentar depresión respiratoria relacionada a una anestesia general, pacientes que quieren evitar medicamentos con efectos sistémicos y pacientes intolerantes o con mala respuesta a medicación oral. A la

vez, que deberían ser contraindicación del uso de anestesia regional en pacientes alérgicos a anestésicos locales, inhabilitados para cooperar o que el paciente se rehúse. También en presencia de infección activa en el sitio de punción, déficit neurológico pre-existente en la región diana del bloqueo y pacientes coagulopáticos o que consuman anticoagulantes.

Las indicaciones y contraindicaciones sobre el uso de anestesia regional anteriormente mencionadas cobra vital importancia, dado que a la fecha de hoy no existen guías validadas que determine el perfil del paciente candidato a bloqueos nerviosos regionales.

Una vez que se ha determinado que el paciente no presenta contraindicaciones para un manejo del dolor postoperatorio por bloqueos nerviosos regionales, es indiscutible la gran eficacia que han demostrado tener los anestésicos locales para este fin, tanto así, que se buscan formas de que su efecto sea lo más prolongado posible en beneficio del paciente. Ante esto, Hadzic, A. (2017) manifiesta que la finalidad de los coadyuvantes (farmacológicos) es tanto para facilitar el inicio como para prolongar los efectos anestésicos y analgésicos por mecanismos del sistema nervioso periférico.

De igual manera, Edinoff, A. et al., (2021) indica que el uso de fármacos coadyuvantes son una solución prometedora para el manejo del dolor agudo postoperatorio y en la transición al manejo del dolor crónico, muchos estudios han demostrado el incremento en la duración del bloqueo y una disminución en el uso de fármacos analgésicos de rescate en el postoperatorio. Ante esta evidencia, se abre todo un área que apenas se está haciendo sentir en el campo de la algología y del manejo del dolor postoperatorio.

Otro punto importante que hace Aboshoushah, E et al., (2023) a favor de la anestesia o analgesia regional es que la duración de la analgesia de un anestésico local usualmente tiene un efecto que cubre de 12-16 horas posteriores, generalmente en horas de la noche el paciente ya está con dolor y donde hay poco personal a cargo, de manera que garantizar un buen manejo del dolor durante las primeras 24 horas resulta primordial.

A esto se suma la importancia de reducir cada vez más, la exposición de los pacientes a los opioides para el manejo del dolor tanto a corto como largo plazo. Sobre este punto Glare, P. et al., (2019) comenta que la sobre dependencia que tienen los médicos a indicar los

opioides para el manejo del dolor, ha resultado en un incremento de muertes al cuádruple por prescripción de opioides desde 1992.

Sin embargo, la anestesia regional no se encuentra exenta del riesgo de complicaciones asociada tanto a la técnica de inyección como a los efectos adversos inherentes con el uso de anestésicos locales. Y además de los riesgos de la anestesia regional, comenta Tresierra, S. et al., (2023) que los estudios no han demostrado un beneficio en la analgesia mayor a las 24 horas siguientes a la cirugía y los médicos deben considerar que un bloqueo motor prolongado puede retrasar la deambulación temprana en pacientes ambulatorios que deben regresar a sus hogares.

4.1. Dexametasona

Este es quizás uno de los fármacos con el mayor respaldo científico para ser usado como coadyuvante, sin embargo, a pesar de esto, existen muchas interrogantes sobre su uso perineural, sobre el mecanismo de acción, si este se debe a efectos directos del fármaco en el nervio o si es resultado de su absorción y efectos sistémicos. Aunado a la interrogante anterior, ¿es igual de efectiva su administración perineural o intravenosa? Y al ser efectiva como analgésico, ¿qué impacto tiene en la reducción del consumo de opioides postoperatorios? y ¿en qué medida logra reducir los tiempos de inicio y duración tanto en el bloqueo sensitivo (o propiamente en la analgesia) como en el bloqueo moto?

El mecanismo de acción perineural de la dexametasona aún no se logra explicar completamente, ni si quiera, se puede asegurar que el efecto clínico que ofrece, sea por efectos locales sobre el nervio, sin embargo, se han propuesto diferentes teorías al respecto que merecen ser analizadas. Describe Mehta, N (2020) que los efectos de la dexametasona como coadyuvante se atribuyen en parte por su capacidad de alterar la liberación de mediadores inflamatorios, reducir las descargas neuronales ectópicas y al inhibir la descarga de corrientes de potasio en las fibras C nociceptivas. La acción en su receptor glucocorticoide se cree que altera los diferentes canales iónicos y produce una acidosis alrededor de la neurona, por lo tanto reduciendo la concentración de anestésico local necesario para producir un bloqueo en la transmisión o bien, atrapando las moléculas altamente ionizadas de anestésico local dentro de la neurona.

Por otra parte y de forma similar, Gola, W. et al., (2020) menciona que son mecanismos propuestos como responsables de la prolongación de la duración del bloqueo analgésico la disminución de la actividad nociceptiva de las fibras C (efecto directo mediado por el receptor glucocorticoide), la inhibición de canales de potasio, el efecto vasoconstrictor local, su efecto anti-inflamatorio sistémico, su efecto agonista en receptores alfa2-adrenorreceptores centrales, propicia la hiperpolarización de las fibras nerviosas periféricas, el bloqueo de la transmisión simpática y la disminución de la inflamación perineural. De manera que de forma interesante, se extrapolan efectos farmacológicos ya conocidos de los glucocorticoides con efectos no tan conocidos como la inhibición de canales iónicos específicos y de esta manera, modulan la actividad neuronal desde el sitio de aplicación.

Se debe diferenciar los diferentes efectos que producen en los diferentes niveles del sistema nociceptivo, sobre este punto Rijdsijk M, van Wijck, et al., (2017) explica que la dexametasona a nivel epidural reduce mediadores inflamatorios y enlentece la conducción nerviosa, diluye a las citoquinas y reduce la hiperalgesia térmica. Produce un efecto analgésico intrínseco por potenciación y modulación de los efectos del factor liberador de corticotropina (CRF), con repercusión sobre la percepción del dolor.

Lo anterior hace resaltar que la dexametasona, al igual que los glucocorticoides, genera cambios genómicos intracelulares con repercusión a largo plazo pero también cambios enzimáticos que repercuten en los mecanismos inflamatorios. En este sentido, Orduña-Valls, J.M, et al., (2016) explica que para el tratamiento concreto del dolor los esteroides tienen un mecanismo de acción clasificado en dos fases; la inicial y las tardías. En la fase inicial inhiben las interleucinas, el edema y los depósitos de fibrina, la vasodilatación y la agregación leucocitaria y la fagocitosis. En la fase tardía tienen efecto en la proliferación de fibroblastos, en el depósito de colágeno y en la cicatrización, inducen retroalimentación negativa sobre la función inmune y acción reductora de la respuesta vascular.

Sin tener completamente dilucidado el mecanismo de acción, por otra parte la eficacia clínica de la dexametasona está más que demostrada en diferentes estudios. Un estudio randomizado, doble ciego, prospectivo con 80 pacientes que recibieron bloqueo supraclavicular, se dividieron en dos grupos, uno con ropivacaína y otro con ropivacaína

más dexametasona donde el resultado primario fue la duración de la analgesia definida por el inicio del bloqueo sensitivo hasta el primer requerimiento de analgesia. El grupo de ropivacaína más dexametasona tuvieron una duración estadísticamente significativa mayor de la analgesia con 1179.4 ± 108.60 minutos de analgesia vs el grupo de solo ropivacaína que tuvo solo 557 ± 58.99 minutos y un menor requerimiento de analgesia en el postoperatorio. (Kumar, S. et al., 2014).

Se realizó otro estudio con un diseño igual pero con 56 pacientes que recibieron bloqueo ciático, demostró que el grupo de ropivacaína con dexametasona tuvo mayor duración de la analgesia que el grupo con ropivacaína sola; donde la duración promedio de tiempo para el retorno de la función sensitiva y motora fue de 26 horas para R + dexametasona vs 16 horas en el grupo R. (Hauritz, R.W et al.,2018)

Sobre estas investigaciones señala Kuo, B y Ortiz, J. (2020) que estos estudios no solamente fueron estadísticamente significativos, también tuvieron relevancia clínica de al menos 10 horas de analgesia fueron evidentes. Esto ha sido reproducido en otros análisis, por ejemplo un meta análisis describió que la dexametasona junto a un anestésico local de larga duración prolongó la duración de la analgesia en casi 10 horas (media de 576minutos) comparado con el anestésico local solo. (Choi, S. et al., 2014)

A pesar de demostrar una no despreciable prolongación en la duración de la analgesia, lo cierto es que en términos de controlar el dolor postoperatorio tardío, muchos estudios concuerdan que el uso de dexametasona como adyuvante, no tiene mayor efecto en el dolor pasadas las 24-48 horas teniendo un efecto techo clínico. (Zhao, W.L et al., 2017)

Una duda que ha sido motivo de investigación y debate ha sido que si bien la eficacia parece ser un evento no solo estadísticamente significativa sino que también se ha logrado reproducir en otros estudios; ¿cuál vía de administración resulta generar los mejores resultados, la vía perineural o la intravenosa? Ante esta pregunta, hay evidencia a favor de una y de otra vía.

Propiamente sobre la vía intravenosa, un meta-análisis en 2011 incluyó 24 ensayos de control aleatorio y 2751 pacientes demostraron una disminución en el dolor postoperatorio con la suplementación de dexametasona intravenosa en dosis mayores a 0.1mg/kg. (De Oliviera, G.S, et al., 2011) Otro metaanálisis incluyó 45 estudios y 5796 pacientes

demonstraron una reducción significativa en menor uso de equivalentes de Morfina a las 2 y 24 horas postoperatorio en aquellos que recibieron una única dosis 1.25-20mg IV de dexametasona. (Waldron, N.H, et al., 2013)

Comenta De Oliviera, G.S et al., (2011) y Misiołek, H. et al., (2018) que una limitación común del uso de dexametasona preoperatoria intravenosa, puede ser la ocurrencia del 50-70% de los casos de un dolor perineal, ardoroso, severo; especialmente al administrar el medicamento con poco volumen. Esto se puede prevenir al diluir el medicamento en 50ml de solución salina y administrarlo en infusión dentro de 10-15 minutos.

En contra parte, a favor de su uso perineural, comentan Zorilla-Vaca. A. y Li, J. (2018) que en un estudio de 13 ensayos con control aleatorio que abarcó un total de 937 pacientes, de los cuales 464 recibieron intravenosa y 473 dexametasona perineural, concluyó que la dexametasona administrada perineural no solo tuvo mejores efectos analgésicos en comparación con la vía intravenosa, pero también respalda la hipótesis de interacciones locales entre la dexametasona y el nervio como uno de los mecanismos moduladores del dolor, ya que la absorción sistémica sola no puede explicar la calidad superior de los bloqueos perineurales.

Sobre este mismo punto, Mehta, N. (2020) señala a través de una revisión sistemática y de un meta análisis que incluyó 1695 pacientes distribuidos en 29 estudios clínicos donde se usó dexametasona perineural de 4 y 8mg como coadyuvante a anestésicos locales. Se descubrió que la dexametasona incrementó la duración media de tiempo de duración de la analgesia en 233 (172-295) min al inyectar son anestésicos de corta o media duración y en 488 (419-557) min cuando se inyectó con anestésicos de larga duración. Continúa Pehora, C. et al., (2017) al indicar que en su análisis, la duración del bloqueo sensitivo fue significativamente mayor en el grupo de la dexametasona perineural que en la intravenosa por 3 horas, al analizar 9 estudios con 720 participantes. (CI=95%)

En esta misma línea Kawanishi, K et al., (2014) menciona que pacientes que recibieron dexametasona perineural tuvieron mejor analgesia que aquellos que solo recibieron ropivacaína, pero una analgesia similar fue alcanzada en pacientes que solo recibieron bloqueo nervioso con ropivacaína y dexametasona intravenosa de 10mg demostrando un punto de similitud entre ambas formas de administración, en todo caso cuando se

compararon dosis menores de 4mg, la administración perineural demostró prolongar la analgesia más que la forma intravenosa.

A pesar de tener fuerte evidencia a favor, hace un aporte importante Albrecht, E. et al., (2019) al indicar que la dosis de dexametasona perineural podría alcanzar un efecto de techo al acercarse a los 4mg, por lo que emplear dosis mayores podría no mostrar un beneficio clínico como tal pero si incrementar el riesgo de efectos adversos.

Sobre los efectos adversos uno que ha tenido mucha preocupación por el uso de corticoesteroides es a raíz de publicaciones de Furman, M.B et al., (2003) y por informes de la misma FDA indicando que el uso de corticoesteroides por vía epidural puede asociarse a paraplejía, tetraplejia, infarto de médula espinal, neuritis, ceguera cortical, hemorragia cerebral, convulsiones y edema cerebral. Síntomas inician a los pocos minutos y siempre a las primeras 48 horas posteriores a la administración.

Este mismo punto resulta crítico, cuando un estudio que comparaba la dexametasona vs ropivacaína sola realizado por Gagne, O.J et al., (2021) demostró que sus resultados arrojaron que 62% de los paciente que recibieron dexametasona, presentaron déficit neurológico, y un 59% de los que recibieron ropivacaína sola, tuvieron déficit a las 2 semanas de seguimiento. Para el seguimiento a los 6 meses, un 65% de los pacientes que tuvieron déficit en el grupo de la dexametasona no se habían recuperado completamente y un 40% de los que recibieron solo ropivacaína no se habían recuperado. Se duplicó el riesgo de recuperación tardía cuando se administró dexametasona perineural como adyuvante.

Hay evidencia que sugiere que la neurotoxicidad asociada a este medicamento, se debe más que todo a los excipientes que contiene y no al fármaco en sí. Se ha descrito que los parabenos, metilparabenos y propilparabenos, son conservantes de los anestésicos locales y el bisulfito sódico han estado implicados en reacciones alérgicas. Cole, B.J y Schumacher, H.R. Jr (2005)

Para ampliar más sobre la causa de la neurotoxicidad se sabe que los esteroides se clasifican en particulados y no particulados, la dexametasona de 4mg en su presentación como fosfato disódico es un corticoesteroide no particulado, se presenta preparado libre de ésteres, soluble en agua, con rápido inicio de acción pero con una duración menor de su

efecto. Los efectos neurotóxicos son mediados por el solvente utilizado en la dilución de los corticoesteroides y los conservantes incluidos en la fórmula, siendo el alcohol bencílico el más común y probablemente, el más neurotóxico. Este se encuentra presente en la triamcinolona y la dexametasona y se ha publicado numerosos estudios sobre complicaciones asociadas a desmielinización, degeneración neural, parálisis flácida transitoria y paraplejía. (Orduña-Valls, J.M, et al., 2016) Otro solvente usado es el polietilenglicol a concentraciones >20% han demostrado neurotoxicidad y capacidad de interferir en las fibras nervosas A-C, la metilprednisolona tiene concentraciones de polietilenglicol <20%

La hipótesis más aceptada para explicar la lesividad asociada a la formación de partículas de tamaño variable y con agregabilidad diferente para cada compuesto es la posible obstrucción de los vasos sanguíneos por agregados de partículas, asociada de forma directa al diámetro del vaso y al tamaño del agregado. (Orduña-Valls, J.M, et al., 2016):

Por su parte Okubadejo, G.O, et al., (2008) hacen la observación de que al no haber reportes de lesión nerviosa en SNC en pacientes que recibieron corticoesteroides neuroaxiales, hace del mecanismo embolígeno (tras inyección arterial inadvertida), como el más probable del daño neurológico.

Otro tema controversial es determinar la dosis adecuada a utilizar que garantice una buena eficacia clínica sin incrementar el riesgo de complicaciones al paciente. En este sentido Liu. J, et al., (2015) han planteado la duda en cuanto si la dosis intravenosa puede tener igual o mayor eficacia que la perineural y ante esto demostraron que la dexametasona perineural (1, 2 y 4mg) prolongó la duración de la analgesia y bloqueo motor en pacientes mediante bloqueo supraclavicular con bupivacaína para cirugía ambulatoria de hombro. Este efecto se vio a pesar del hecho de que la mayoría de los pacientes en la muestra del estudio, así como en el grupo control, recibieron también dexametasona intravenosa, por lo tanto refutando la premisa de que la dexametasona perineural produce su analgesia mediante absorción sistémica.

Por su parte Song, Z.G et al., (2021) manifestó que la administración de dexametasona perineural sigue estando fuera de lo indicado "off-label" y si bien algunos autores han

propuesto una dosis de 0.1-0.2mg/kg para vía sistémica junto a un anestésico local perineural en procedimientos quirúrgicos asociados a un importante dolor postoperatorio, se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima de dexametasona. En tanto Misiołek, H. et al., (2018) sugiere que en el caso de la administración intravenosa, el efecto óptimo de prolongación analgésica se obtiene al administrar dosis de 0.1-0.2mg/kg una hora antes de la cirugía

Agrega sobre este tema Bravo, D. et al.; (2019) al indicar que en estudios multicéntricos grandes que compararon la frecuencia de dosis usadas, no se vio diferencia en el bloqueo motor con dosis de 2, 5 y 8mg; sin embargo, la duración de la analgesia fue mejor con dosis de 5 y 8mg . Lo cierto es que el beneficio es claro, como indica Heesen, M. et al., (2018) al indicar que al administrarse vía perineural con anestésicos locales, la dexametasona a dosis de 4mg prolonga el efecto de anestésicos de corta y media duración en 3-5 horas (promedio: 4horas), y de larga duración en 7-9 horas (promedio:8 horas)

Otro beneficio que se ha descrito asociado a este medicamento es su uso como antiemético. Sobre este tema Ho, C.M et al., (2011) indican que la administración intravenosa se asoció a disminución de NVPO y Zhang, D. et al., (2019) mencionan que el uso de corticoesteroides sistémicos como antieméticos ha sido bien establecido en la literatura y son usados rutinariamente en la práctica anestésica regular. El uso perineural también ha demostrado disminuir la incidencia de NVPO. En un meta-análisis de 9 ensayos de control aleatorio que incluyó a 575 pacientes con dexametasona empleada en bloqueos TAP, presentaron menor incidencia de NVPO.

Aunque muchos autores coinciden en que aun faltan muchos estudios para clarar esta y otras dudas relacionadas al uso de la dexametasona perineural, lo cierto es que su empleo perineural continúa mostrando ventajas muy llamativas y que deben ser considerado como un coadyuvante seguro y efectivo para optimizar la duración de los bloqueos regionales. En este mismo punto, sugiere Marhofer, P. et al., (2019) que a pesar de contar con algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis a la fecha de hoy, lo cierto es que la eficacia de la dexametasona con anestésicos locales en bloqueos perineurales periféricos se mantiene incierta debido a la evidencia de baja calidad y por la alta heterogenicidad en los diseños de los diferentes estudios.

4.2. Triamcinolona.

Concretamente se han realizado estudios donde la administración perineural de triamcinolona se sabe que reduce las descargas espontáneas ectópicas que ocurren en nervios experimentales y en neuromas y previene el desarrollo posterior de impulsos ectópicos en nervios recién resecado. (Van Boxem, K et al., 2019)

La eficacia clínica de la triamcinolona no cuenta con tanto respaldo bibliográfico como sí lo tiene la dexametasona. Un estudio prospectivo que se debe rescatar encontró un alivio del dolor estadísticamente mayor sin ninguna diferencia entre triamcinolona y el grupo control en términos de complicaciones para bloqueo interescalénico del plexo braquial, donde hubo más de 72 horas de alivio del dolor y donde solamente dos pacientes solicitaron opioides para optimizar analgesia uno a las 60h y otro a las 48 horas. (Webb, B.G, et al., 2016)

Un elemento que ha generado mucha cautela para el uso más generalizado de la triamcinolona como coadyuvante es la neurotoxicidad que se ha descrito para los glucocorticoides en general. Sobre este punto Cole, B.J y Schumacher, H.R. Jr (2005) resaltan que los parabenos, metilparabenos y propilparabenos, son conservantes de los anestésicos locales y el bisulfito sódico han estado implicados en reacciones alérgicas.

Los conservantes utilizados en las diferentes formulas de esteroides que contienen alcohol bencílico y polietilenglicol se han relacionado con la formación de partículas con capacidad de agregarse y generar eventos trombóticos a nivel neuronal. En este punto Rowlingson, JC y Neal, JM, (2017) sugieren que con la finalidad de reducir las concentraciones de alcohol bencílico y de polietilenglicol, se pueden diluir estos fármacos con solución salina, a la que se le añaden anestésicos locales, aunque esto no disminuye el tamaño de las partículas (excepto betametasona) y puede aumentarlas en el caso específico de la triamcinolona.

La posible formación de estos agregados de partículas ha sido motivo de controversia en los diferentes grupos científicos. Por su lado Benzon, H.T et al., (2007) mediante estudios de microscopía óptica panfocal de los corticoides empleados en el manejo del dolor,

comentó que la triamcinolona y la metilprednisolona son en los que se observan partículas o agregados de hasta un tamaño >10.000 micras, lo cual es un factor para la agregación de partículas. En tanto la dexametasona como la betametasona se comportaron como compuestos meramente líquidos.

Por otra parte Tiso, R.L et al., (2004) con su estudio se contrasta con el de Benzon dado que él si observó pequeñas partículas en ambos compuestos y no describe ninguna partícula mayor a 50micras (salvo algunos casos aislados que se acercaban a los 100micras). Sobre esta diferencia Scanlon, G.C. et al., (2007) y Berthelot, J.M, et al., (2013) manifiestan que si bien la dexametasona tiene “partículas” éstas son significativamente más pequeñas que los glóbulos rojos, con menor tendencia a la agregación y de menor densidad lo que puede reducir el riesgo de infartos embólicos luego de una inyección intraarterial accidental siendo esta la complicación más grave de los corticoides particulados, sin embargo esto no se ha podido extrapolar a la triamcinolona de forma segura.

4.3. Dexmedetomidina.

La eficacia de la dexmedetomidina como coadyuvante en bloqueos regionales ha resultado prometedora de acuerdo a varios estudios publicados. En una revisión de Cochrane en el 2016 donde se realizó un metaanálisis de 7 ECA con 422 pacientes y demostró que dexmedetomidina a una dosis de 0.5-1mcg/kg en bolo se asoció a una disminución del consumo de opioides a las 24 horas pero no así una disminución del dolor. (Mugabure-Bujedo, et al., 2018)

Cuando se cuenta con un fármaco con resultados tan prometedores en maximizar la duración del bloqueo, se busca delimitar este beneficio en el tiempo, a diferencia de la dexametasona, la dexmedetomidina cuenta con evidencia más uniforme sobre este beneficio como lo constata Abdallah, F.W y Brull, R. (2013) al decir que la analgesia se ve prolongada en 5-7 horas (promedio: 6 horas) al usar dexmedetomidina junto con anestésicos locales a dosis de 50-60mcg. Esta información es respaldada por Vorobeichik, L. et al., (2017) quien concuerda informando que la dexmedetomidina perineural ha demostrado prolongar el bloqueo sensitivo, el bloqueo motor y la analgesia en al menos 57%, 58% y 63%, respectivamente. Sobre el beneficio de la dexmedetomidina en otros

parámetros continúa Vorobeichik, L. et al., (2017) comentando que la dexmedetomidina acortó el inicio del bloqueo en un 40% y disminuyó el consumo de opioides postoperatorios, estos hallazgos positivos se asociaron con un incremento del riesgo de hipotensión, bradicardia y sedación.

La dosis que equilibra mejor los beneficios y los efectos adversos sería dentro del rango entre 50-60mcg y de forma similar como con la dexametasona, la ruta perineural con la dexmedetomidina se ha asociado con mayor bloqueo sensitivo (1.9 a 7.8 horas), con bloqueo motor (1.6 a 7.8 horas) y analgesia (4.9 a 8.7 horas) en comparación con la vía intravenosa. (Vorobeichik, L. et al., 2017):

Surge de igual forma que con la dexametasona, sobre si los efectos que ejerce la dexmedetomidina son directamente locales o si son mediados por mecanismos sistémicos, un punto a favor de sus mecanismos locales son respaldados por Brummet, C. y Hong, E. (2011) quienes compararon la dexmedetomidina combinada con ropivacaína sola y documentaron que el tiempo analgésico pudo prolongarse efectivamente, mientras que el efecto analgésico de la dexmedetomidina no pudo revertirse cuando se administró un antagonista alfa 2, lo que demuestra que la dexmedetomidina extendió la analgesia mediante la acción local. Las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) están en contacto directo con las sinapsis noradrenérgicas y están controladas por las corrientes activadas por hiperpolarización llamadas Ih (corriente H).

Es causa de preocupación los efectos hemodinámicos a los que se asocia el fármaco, y lo necesario que es escoger adecuadamente al paciente a quien se le va a administrar. Para comprender el mecanismo para este efecto explica Ramírez, D.F.E et al., (2023) que al administrar dexmedetomidina, la presión arterial pudo demostrar una respuesta bifásica dependiente de la dosis, al administrar pequeñas dosis, se reduce principalmente la resistencia vascular, la frecuencia cardiaca y la presión arterial mediante la función alfa 2 selectiva. Al administrarse en dosis grandes o rápidamente, pierde su selectividad alfa2, aumentando la presión arterial y disminuyendo la frecuencia cardiaca, y se recupera gradualmente con el tiempo.

Profundizando sobre el mecanismo de acción propuesto, Anderson, M. R et al., (2015) sugiere que la dexmedetomidina produce analgesia neuroaxial por su estimulación de

receptores alfa 2 y que su acción periférica se explica al inhibir la corriente catiónica activada por hiperpolarización (corriente I.h), donde los efectos adversos sistémicos incrementados fueron la hipotensión, la bradicardia y la sedación.

De forma similar, surge la interrogante sobre si los efectos de la dexmedetomidina en la analgesia postoperatoria se deben a mecanismos locales o a sistémicos asociados a una absorción y distribución del fármaco a todo el cuerpo desde el lugar de inyección.

Proponiendo para esclarecer este punto. Popping, D.M et al., (2009) considera que el efecto clínico seguido de la administración intravenosa de agonistas alfa 2 es por resultado de su unión tanto a receptores periféricos como centrales, en tanto el efecto sedante se asocia con la estimulación de receptores localizados en el locus coeruleus en el tallo encefálico, y el efecto analgésico está asociado con la estimulación de receptores localizados en el ganglio de la raíz dorsal el cual inhibe la secreción de neuropéptidos estimulantes como la sustancia P y la glutamina.

Sobre esta misma línea continúa indicando de forma interesante que el efecto periférico directo, se da por la inhibición en la formación de potenciales de acción en las fibras tipo C, así como la hiperpolarización asociada con la activación de la corriente catiónica intracelular CNG (canales catiónicos ligados a nucleótidos cíclicos). (Popping, D.M et al., 2009). Impresiona ser una constante la interacción de los coadyuvantes con canales iónicos específicos para comprender su efecto aditivo tanto en el bloqueo sensitivo como motor.

Esta propuesta descrita fue corroborada por Desai, N. et al., (2021) quien manifiesta que la dexmedetomidina tiene una selectividad de 1620:1 por los receptores alfa 2 en comparación con los alfa 1, de forma similar a la clonidina, la dexmedetomidina se une a canales activados por nucleótidos e inhibe a la neurona para regresar a su estado de reposo, previniendo así la generación de nuevos potenciales de acción.

Otra importante interrogante es sobre las diferencias en términos de ventajas y desventajas que representa tanto la vía perineural como la intravenosa en el manejo del dolor. Sobre este punto, Hussein, N. et al., (2021) indica que de forma adicional la vía perineural se asocia con un inicio de acción más rápido y con menor riesgo de hipotensión. Esta afirmación no fue corroborada por Schnabel, A. et al., (2018) quienes indicaron que el uso

de dexmedetomidina perineural está asociado con un incremento de hasta tres veces el riesgo de hipotensión y bradicardia.

Los autores Somsunder, R.G et al., (2019) mencionan que hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de hipotensión, siendo mayor en el grupo que recibió dexmedetomidina intravenosa con levobupivacaína en bloqueo supraclavicular al comparar la vía perineural vs intravenosa.

En contraparte, sobre su administración intravenosa, luego de administrar un bloqueo perineural con únicamente el anestésico local, Hussain, N. et al., (2021) encontraron que la incidencia de hipotensión intraoperatoria fue mayor en pacientes que recibieron dexmedetomidina intravenosa en comparación con los que recibieron por la vía perineural, esto es de consideración dado que tiene el potencial de atrasar la deambulación temprana y el alta hospitalaria del paciente.

Otro argumento sobre esta misma línea hecho por Andersen, J.H, et al., (2019) confirma que otro estudio realizado, donde se comparó la administración perineural vs la intravenosa, a pesar de que ambas rutas de dexmedetomidina resultaron en una prolongación del bloqueo con ropivacaína, la vía perineural demostró ser más efectiva que la sistémica.

Sobre su efecto en reducir el consumo de opioides, Abdallah, F.W et al., (2016) comparó la eficacia intravenosa vs perineural de la dexmedetomidina y manifestó que ambas rutas son igual de efectivas al reducir el consumo de opioides postoperatorios.

Surge de esta manera la necesidad de escoger muy bien al paciente candidato para recibir un bloqueo perineural, donde se emplee la dexmedetomidina como coadyuvante, dado que su eficacia está ampliamente descrita en la literatura. Schnabel, A. et al., (2018) menciona que en múltiples metaanálisis donde evaluaron el uso de dexmedetomidina perineural han concluido que el rango de dosis entre 25-100mcg en combinación con anestésicos locales prolongan la analgesia o el bloqueo sensitivo en aproximadamente 4.5 y 4 horas respectivamente. Así mismo, estudios realizados con la dexmedetomidina, han demostrado un mejor efecto analgésico perineural significativamente prolongado en bloqueo axilar, interescalénico y de nervio femoral; aunque, también prolonga importantemente el bloqueo

axilar, infraclavicular, del plano transverso del abdomen, y ocular en comparación con el anestésico local solo. (Schnabel, A. et al., 2018)

Al discutir sobre la eficacia clínica de la dexmedetomidina, hay numerosa evidencia disponible que respalda su efecto en los diferentes parámetros de medición, sobre este tema Das, B. et al., (2016) llevaron a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, con 80 pacientes, donde un grupo recibió ropivacaína sola (R) y otro grupo ropivacaína con dexmedetomidina (R+D) para bloqueo supraclavicular. El grupo que recibió ambos medicamentos tuvo menor tiempo de inicio del bloqueo sensitivo (10.75 ± 2.71 vs 16.75 ± 2.96 minutos, $P=0.0003$), mayor duración del bloqueo sensitivo (379.40 ± 55.09 vs 211.60 ± 47.88 minutos, $P=0.002$), mayor duración del bloqueo motor (312.0 ± 49.91 vs 184.7 ± 36.76 minutos, $P = 0.002$) y mayor duración de analgesia postoperatoria (413.73 ± 89.92 vs 197.35 ± 28.67 minutos, $P = 0.002$), sin mayores cambios hemodinámicos entre ambos grupos. También Vorobeichik, L. et al., (2017) llevaron a cabo un meta-análisis en el 2017 con 34 estudios, donde se demostró que la dexmedetomidina perineural usada como coadyuvante, efectivamente prolongó la duración de la analgesia en 4.5 horas y el bloqueo motor y sensitivo en 3 y 4 horas, respectivamente y disminuyó el tiempo de inicio del bloqueo sensitivo por 9 minutos y el bloqueo motor en 8 minutos.

En un estudio realizado en el 2014 donde se añadieron 100mg de dexmedetomidina a 40ml de levobupivacaína al 0.5% para bloqueo axilar, demostró prolongar la duración para analgesia suplementaria de 887 ± 261 min hasta 1009 ± 164 minutos. Y estos resultados se lograron reproducir en otro estudio donde se administró 1mg/kg de dexmedetomidina a 10cc de ropivacaína al 0.5% para bloqueos de nervio tibial posterior, donde la duración del bloqueo sensitivo pasó de 16.2 horas con ropivacaína sola a 21.5 horas en pacientes que recibieron dexmedetomidina coadyuvante. (Bailard, N.S, et al., 2014)

Por su parte, Schnabel, A. et al., (2018) llevaron a cabo un metanálisis en el 2018 con 46 estudios que demostraron una prolongación significativa de la analgesia postoperatoria por 5 horas y del bloqueo motor por 4 h con 25-150mcg de dexmedetomidina perineural en conjunto con anestésicos locales de duración prolongada.

Con evidencia que respalda su eficacia clínica para prolongar la duración de la analgesia en bloqueos perineurales, mientras se incrementa el riesgo teórico de hipotensión y

bradicardia, el elemento clave que puede garantizar un efecto terapéutico sin exponer al paciente a los efectos adversos indeseables es la determinación adecuada de la dosis de dexmedetomidina a utilizar. En este sentido Rao. S, y Rajan, N. (2021) recomiendan emplear una dosis de 50-60mcg de dexmedetomidina en los bloqueos de nervios periféricos para maximizar la duración del bloqueo sensitivo, a la vez que se minimizan los efectos adversos hemodinámicos.

También Kirkskey, M.A et al., (2015) manifiestan que en el entendido de que se requieren nuevos estudios que comparen la dosis necesaria, el consenso de la literatura estableció en 1mg/kg la dosis de dexmedetomidina para prolongar el bloqueo de nervios periféricos en aproximadamente 200 minutos.

Otro elemento que debe ser considerado, como lo expresa . Kirskey, M.A et al., (2015) es que en tanto la clonidina como la dexmedetomidina pueden moderadamente prolongar los bloqueos perineurales, ambos tienen el potencial de causar hipotensión y bradicardia a dosis mayores, ameritando cuidado con su uso, a pesar de eso, estos dos agonistas alfa2 son prometedores en regímenes de analgesia perineural multimodal, de esta manera podemos considerar a la dexmedetomidina un agente clave formando parte de una estrategia multimodal de manejo del dolor más grande y no como una opción adicional para el manejo del dolor.

4.4. Buprenorfina

La buprenorfina es otro fármaco estrella prometedor como coadyuvante en los bloqueos perineurales, aunque no se encuentra disponible en Costa Rica como solución inyectable, sí se cuenta con parches de buprenorfina que permiten a los médicos familiarizarse con el fármaco.

Es conocido que los receptores opioides se expresan en amplia variedad de tejidos además de nervios periféricos y en el ganglio de la raíz dorsal como en piel, intestino, articulaciones, tendones, periostio y en cuadros inflamatorios se expresan en leucocitos activados, macrófagos y células dendríticas. Sehgal. N, et al., (2011). De esta manera, existen muchas dianas localizadas en regiones accesibles para inoculación con opioides que eviten la dosificación sistémica tradicional mediante vía oral o intravenosa/intramuscular.

Sobre el mecanismo de acción propuesto para la buprenorfina Tresierra, S. et al., (2023) señalan que la buprenorfina actúa de forma similar que los anestésicos locales porque tiene un potente efecto inhibitor en las subunidades alfa de los canales de sodio regulados por voltaje y de igual manera, actúa al interactuar con receptores μ -opioides en los axones de nervios periféricos. Por su parte, Prabhakar, A. et al (2019) mencionan que el aspecto farmacológico más importante de los receptores opioides es su habilidad para modular los canales de potasio y calcio, al bloquear la corriente rectificadora de entrada de potasio se hiperpolariza la célula e inhibe su excitabilidad. La conductancia del calcio también se ve afectada, ya que inhiben la activación de los canales de calcio.

De forma similar Leffler. A, et al., (2012) plantearon la teoría de que la buprenorfina ejerce un efecto similar al de los anestésicos locales al inhibir la corriente de sodio regulada por voltaje, induciendo una inhibición tónica y un bloqueo dependiente de concentración, frenando el potencial de acción eléctricamente inducido al final de las fibras C.

Otra teoría distinta e interesante propuesta por Laduron. P.M, et al (1985) donde plantearon la explicación de que el efecto periférico de la buprenorfina se manifiesta cuando esta se une al receptor y migra como complejo de proximal a distal en la neurona mediante transporte axoplásmico para alcanzar posteriormente el sitio activo en respuesta al factor inflamatorio, sin embargo, este mecanismo toma días y no explica los efectos de la buprenorfina en las primeras 12-24 horas.

Sea cual sea el mecanismo de acción, existen estudios que respaldan su eficacia clínica como coadyuvante como en un metaanálisis de 13 estudios randomizados y controlados que evalúan la eficacia y seguridad de buprenorfina (2-3mcg/kg o 100-300mcg) en bloqueos de extremidad superior e inferior demostró un incremento significativo en la duración de la analgesia medida mediante el tiempo requerido para requerir refuerzo analgésico o mediante escalas análogas de dolor. La incidencia de NVPO fue hasta cinco veces mayor en pacientes que recibieron buprenorfina sin profilaxis antiemética. (Schnabel, A. et al., 2017)

De igual forma Bailard, N.S et al., (2014) explica que la buprenorfina como coadyuvante ha demostrado asociarse a un incremento dramático en la duración del efecto del bloqueo

nervioso en una variedad de sitios anatómicos y con una variedad de anestésicos locales distintos. En un estudio entre buprenorfina perineural vs placebo, se demostró que la buprenorfina triplicó la duración promedio entre procedimiento y el primer requerimiento de opioide postoperatorio ($6.6 \pm 1h$ a $22.3h \pm 3.1h$), en tanto la buprenorfina intramuscular generó un efecto intermedio (12.5 ± 1.5 horas). La duración de la analgesia fue mayor con la administración perineural que con la intramuscular, de nuevo apoyando su mecanismo de acción periférico.

Se ha demostrado que la buprenorfina prolonga la duración del bloqueo, en bloqueos perivasculares del plexo braquial con dosis de 0.3mg en una mezcla con anestésico local triplicó la duración de la analgesia sin asociar efectos adversos asociados a su naturaleza opioide. A esa misma dosis atrasó hasta en 6 horas el uso de opioides de rescate en pacientes con bloqueo de nervio ciático. En bloqueo interescalénico para reparación de manguito rotador, a dosis e 0.15mg extendió la analgesia sin efectos adversos significativos como depresión respiratoria o náuseas y vómitos. Aboshoushah, E et al., (2023)

Continuando sobre este mismo punto, Candido K. D, et al., (2002) realizaron un estudio donde agregaron 0.3mg de buprenorfina a una mezcla de mepivacaína y tetracaína para bloqueo axilar y observaron un incremento de casi el 100% en la duración de la analgesia en comparación a la administración de bloqueo axilar más la misma dosis de buprenorfina pero por vía intramuscular, sin aumento de los efectos adversos lo que apoya su efecto periférico. De forma concluyente, se ha demostrado un incremento entre 1.5 a 3 veces el tiempo de analgesia con la adición de buprenorfina para bloqueos supraclaviculares, axilares y ciático.

Sobre la determinación de la dosis eficaz, Gola, W et al., (2020) indicaron que empleando la buprenorfina con dosis de 0.1-0.3mg asociado a un anestésico local genera un incremento de la duración de la analgesia de 6.44 a 10.85h con una media de 8.5h y este efecto no se observa en casos de bloqueo con anestésico local únicamente, de manera que el efecto es mediado por acciones periféricas del medicamento. Similarmente Aboshoushah, E et al., (2023) sugiere que la buprenorfina perineural a dosis de 150-300mg efectivamente prolonga la duración del bloqueo nervioso periférico, potencialmente mediante la inhibición de canales de sodio regulados por voltaje, de forma similar que los anestésicos locales.

Desde luego, se debe tener consideración especial al emplearlo como indica Kirskey M.A, et al., (2015) al recomendar el uso de medicación profiláctica contra náuseas y vómitos al realizar bloqueos de nervios periféricos con buprenorfina e inclusive, se debe evitar su uso en pacientes con antecedente de náuseas y vómitos postoperatorios

5. Conclusiones Preliminares

- 1- Triamcinolona como coadyuvante carece de estudios que definan su eficacia clínica en el manejo del dolor agudo postoperatorio, se requiere de mayor evidencia para determinar su seguridad y su efectividad
- 2- Dexametasona perineural resulta ser igual o más eficaz que la dexametasona intravenosa en mejorar la duración de la analgesia, el tiempo de inicio del bloqueo sensitivo, la disminución en el consumo de opioides postoperatorios de rescate y duración el bloqueo motor
- 3- La buprenorfina tiene una eficacia moderada como coadyuvante farmacológico, sin embargo se debe administrar antiemesis profiláctica, especialmente en pacientes con factores de riesgo para NVPO
- 4- La dexmedetomidina goza de evidencia que respalda su eficacia clínica como coadyuvante farmacológico en anestesia regional para disminuir el tiempo de inicio del bloqueo así como la duración del bloqueo sensitivo, sin embargo por sus efectos adversos hemodinámicos se debe tener cuidado a la hora de escoger el paciente idóneo para recibir este bloqueo.
- 5- A pesar de los muchos efectos adversos teóricos que supone la administración de corticoesteroides perineurales, el único efecto adverso demostrado mediante estudios clínicos que se presenta con relativa frecuencia es un incremento autolimitado, clínicamente insignificativo de la glicemia plasmática que no supone ningún riesgo para el paciente

6. Ficha Técnica

Manejo Postoperatorio Del Dolor

Analgesia Preoperatoria
 Valoración Preoperatoria
 Paracetamol IV/VO
 AINES IV/VO

Anestesia Regional
 (Bloqueo Perineural)

Coadyuvante	Dosis Perineural	Mecanismo Acción	Efectos Adversos
Dexametasona	4-8mg	∅ I.Na.v	Hiperglicemia leve
Triamcinolona	20-40mg	∅ I.Na.v	Neurotoxicidad por partículas(?)
Dexmedetomidina	50-60mcg 1mcg/kg	∅ I.b. Activa CNG Agonista α2	Hipotensión, Bradicardia y Sedación
Buprenorfina	0.3mg	∅ I.K postsinápticos ∅ I.Ca presinápticos ∅ I.Na.v	NVPO

+

Anestésico Local	Dosis Máxima	Duración Efecto (min)
Lidocaina	4mg/kg	60-120
Mepivacaina	5mg/kg	90-180
Bupivacaina	2mg/kg	180-360
Levobupivacaina	3mg/kg	180-360
Ropivacaina	2-2.5mg/kg	180-360

Fallo terapéutico

Fármacos de Rescate	Dosis Recomendada
Morfina IV	2.5-15mg cada 2-6 horas
Ketamina IV	0,1-0,2mg/kg
Lidocaina IV/Sulfato de Magnesio IV	1-1.5mg/kg + 25-50mg/kg
Paracetamol IV	10-15mg/kg
AINES: Parecoxib IV, Metamizol IV	40mg, 12,5-30mg/kg

7. Bibliografia.

1. A randomized, triple-blinded crossover study in volunteers. *Br J Anaesth.* 2019;122(4):525–31. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.004. [PubMed:30857609]. [PubMed Central: PMC6435911].
2. Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 915-925. doi: 10.1093/bja/aet066.
3. Abdallah FW, Dwyer T, Chan VW, Niazi AU, Ogilvie DJ, Oldfield S, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block. A randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology.* 2016;3:683---95.21.
4. Albrecht E, Kern C, Kirkham KR. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia.* 2015;70(1):71-83. DOI: 10.1111/anae.12823
5. Albrecht E, Reynvoet M, Fournier N, Desmet M. Dose-response relationship of perineural dexamethasone for interscalene brachial plexus block: a randomised, controlled, triple-blind trial. *Anaesthesia.* 2019 Aug;74(8):1001–8. <https://doi.org/10.1111/anae.14650> PMID:30973188
6. Albrecht E, Vorobeichik L, Jacot-Guillarmod A, Fournier N, Abdallah FW. Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block: systematic review and indirect meta-analysis. *Anesth Analg* 2019; 128: 543-554. doi: 10.1213/ANE.0000000000003860.
7. Andersen JH, Jaeger P, Grevstad U, et al. Systemic dexmedetomidine is not as efficient as perineural dexmedetomidine in prolonging an ulnar nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2019. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100089>. [rapm-2018-100089](https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100089). as adjuvant to levobupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Essays Res.* 2019;13(3):441-445. doi:10.4103/aer.AER_105_19.

8. Ansbro FP. A method of continuous brachial plexus block. *Am J Surg.* 1946;71:716–722.
9. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology.* 2002; 97(5):1274-80.
10. Aydede M. Defending the IASP definition of pain. *Monist* 2017;100:439–64.
11. Bedder MD, Kozody R, Craig DB. Comparison of bupivacaine and alkalized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. *Anesth Analg.* 1988;67(1):48.
12. Benzon HT, Chew TL, McCarthy RJ, Benzon HA, Walega DR. Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution. *Anesthesiology.* 2007;106:331---8.
13. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Side effects of corticosteroid injections: What's new? *Joint Bone Spine.* 2013;80:363---7.
14. Bjørn S, Linde F, Nielsen KK, Børglum J, Hauritz RW, Bendtsen TF. Effect of Perineural Dexamethasone on the Duration of Single Injection Saphenous Nerve Block for Analgesia After Major Ankle Surgery: A Randomized, Controlled Study. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(2):210.
15. Bravo D, Aliste J, Layera S, Fernández D, Leurcharusmee P, Samerchua A, Tangjitbampenbun A, Watanitanon A, Arnuntasupakul V, Tunprasit C, Gordon A, Finlayson RJ, Tran DQ. A multicenter, randomized comparison between 2, 5, and 8 mg of perineural dexamethasone for ultrasound-guided infraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med.* 2019 Jan;44(1):46-51. doi: 10.1136/rapm-2018-000032.PMID: 30640652
16. Brull, R.; Mc Cartney, C.J.; Chan, V.W.; EL-Beheiry, H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg.* 2007;104(4):965-74.
17. Brummett, C., & Hong, E. (2011). Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. *Anesthesiology,* 836-843.

18. Candido KD, Winnie AP, Ghaleb AH, et al: Buprenorphine added to the local anesthetic for axillary brachial plexus block prolongs postoperative analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:162–167.
19. Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, M. A., Lor, K. B., Cuevas- Flores, M. R, Flores de la Torre, J. A., Covarrubias, S. A. (2020). Opioids: Pharmacology and epidemiology. *Revista Bio Ciencias* 7, e955.
20. Chen Q, An R, Zhou J, et al. Clinical analgesic efficacy of dexamethasone as a local anesthetic adjuvant for transversus abdominis plane (TAP) block: a meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0198923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198923>.
21. Cohen M, Quintner J, van RS. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep* 2018;3:e634.
22. Cole BJ, Schumacher HR Jr. Injectable corticosteroids in modern practice. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13:37---46.
23. Cummings KC 3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, Sessler DI. Br J. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Anaesth.* 2011 Sep;107(3):446-53. Epub 2011 Jun 14.
24. Das B, Lakshmegowda M, Sharma M, et al. Supraclavicular brachial plexus block using ropivacaine alone or combined with dexmedetomidine
25. De Oliveira G, Castro Alves LJ, Nader A, Kendall MC, Rahangdale R, McCarthy RJ. Perineural dexamethasone to improve post-operative analgesia with peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Res Treat.* 2014;2014:179029. doi: 10.1155/2014/179029. [PubMed: 25485150]. [PubMed Central: PMC4251083].
26. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain. *Anesthesiology* 2011;115:575e88. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31822a24c2>.

27. Desai N, Kirkham KR, Albrecht E. Local anaesthetic adjuncts for peripheral regional anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021;76(S1):100-109. doi:10.1111/anae.15245
28. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Drugs/Drug-Safety/UCM394286.pdf.
29. Fletcher D, Kuhlman G, Samii K. Addition of fentanyl to 1.5% lidocaine does not increase the success of axillary plexus block. *Reg Anesth*. 1994;19(3):183.
30. for upper limb surgery: a prospective, randomized, double-blinded, comparative study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016;63(3):135-140. doi:10.1016/j.redar.2015.04.012.
31. Fritsh G, Danninger T, Allerberger K, Tsodikov A, Felder T, Kapeller M, et al. Dexmedetomidine added to ropivacaine extends the duration of interscalene brachial plexus blocks for elective shoulder surgery when compared with ropivacaine alone. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39:37---47.
32. Furman MB, Giovanniello MT, O'Brien EM. Incidence of intravascular penetration in transforaminal cervical epidural steroid injections. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:21---5.
33. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*. 2009;59:229–243.
34. Gagne OJ, Cheema A, Abuhantash M, Ree R, Penner M, Wing K, et al. Effect of dexamethasone in peripheral nerve blocks on recovery of nerve function. *Foot Ankle Int*. 2021;42(1):23–30. doi: 10.1177/1071100720952075. [PubMed: 32964737].
35. García Pérez, GA. Efectividad de la anestesia total intravenosa (tiva) comparada con la anestesia general inhalatoria balanceada en el paciente quirúrgico en el hospital regional docente de Trujillo. 2016 [citado 21 Mar 2017].
36. Gladwell PW, Badlan K, Cramp F, et al. Direct and Indirect Benefits Reported by Users of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Chronic

- Musculoskeletal Pain: Qualitative Exploration Using Patient Interviews. *Phys Ther*, 95, 1518-28 (2015)
37. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995;98:196—207
 38. Hauritz RW, Hannig KE, Henriksen CW, et al. The effect of perineural dexamethasone on duration of sciatic nerve blockade: a randomized, double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(4):548-557. doi:10.1111/aas.13054.
 39. Heesen M, Klimek M, Imberger G, Hoeks SE, Rossaint R, Straube S. Co-administration of dexamethasone with peripheral nerve block: intravenous
 40. Heinemann SH, Terlau H, Stühmer W, et al. Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. *Nature*. 1992;356:441.
 41. Hirschberg B, Rovner A, Lieberman M, et al. Transfer of twelve charges is needed to open skeletal muscle Na⁺ channels. *J Gen Physiol*. 1995;106:1053.
 42. Ho CM, Wu HL, Ho ST, Wang JJ. Dexamethasone prevents postoperative nausea and vomiting: benefit versus risk. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011; 49: 100-104. doi: 10.1016/j.aat.2011.06.002.
 43. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 1952; 117:500
 44. Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J Physiol*. 1949; 108:37.
 45. Hussain N, Brummett CM, Brull R, Algothani Y, Moran K, Sawyer T, et al. Efficacy of perineural versus intravenous dexmedetomidine as a peripheral nerve block adjunct: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2021 Aug;46(8):704–12. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102353>
PMID:33975918
 46. Hussain N, Brummett CM, Brull R, et al. Efficacy of perineural versus intravenous dexmedetomidine as a peripheral nerve block adjunct: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(8):704-712. doi:10.1136/rapm-2020-102353

47. Huynh TM, Marret E, Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(11):751.
48. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res* 2010; 205(1): 1-12.
49. Ilfeld BM, Preciado J, Trescot AM. Cryoneurolysis for the treatment of sensory and motor peripheral nerves. *Expert Rev Med Dev.* 2016;13:713–725.
50. Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Research to support clinical practice (Oxford University Press Oxford, UK, 2014). Comprehensive book on TENS and short-listed by the British Medical Association for book of the year 2015.
51. Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Optimal dose of perineural dexamethasone to prolong analgesia after brachial plexus blockade: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2018; 126: 270-279. doi: 10.1213/ANE.0000000000002488.
52. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One* 2015;10:e0137312. doi:10.1371/journal.pone.0137312.
53. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: A systematic qualitative review. *PLoS One.* 2015;10(9). e0137312. doi: 10.1371/journal.pone.0137312. [PubMed: 26355598]. [PubMed Central: PMC4565585].
54. Koyalamudi V, Sen S, Patil S, et al. Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:6. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0604-1>.
55. Kumar S, Palaria U, Sinha AK, et al. Comparative evaluation of ropivacaine and ropivacaine with dexamethasone in supraclavicular brachial plexus block for postoperative analgesia. *Anesth Essays Res.* 2014;8(2):202-208. doi:10.4103/0259-1162.134506.
56. Laduron PM, Janssen PF. Retrograde axonal transport of receptor-bound opiate in the vagus and delayed accumulation in the nodose ganglion. *Brain Res.* 1985;333:389–392.

57. Leffler A, Frank G, Kistner K, et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial μ -opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology*. 2012;116:1335–46.
58. Ifeld BM. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence. *Anesth Analg*. 2011;113:904–925.
59. Liguori GA. Complications of regional anesthesia: Nerve injury and peripheral neural blockade. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004;16(1):84-6.
60. Liu J, Richman KA, Grodofsky SR, Bhatt S, Huffman GR, Kelly JD 4th, Glaser DL, Elkassabany N. Is there a dose response of dexamethasone as adjuvant for supraclavicular brachial plexus nerve block? A prospective randomized double-blinded clinical study. *J Clin Anesth* 2015; 27: 237-242 [PMID: 25637938 DOI:10.1016/j.jclinane.2014.12.004]
61. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *PAIN* 2008;137:473–7.
62. Marhofer P, Columb M, Hopkins PM, Greher M, Marhofer D, Bienzle M, et al. Dexamethasone as an adjuvant for peripheral nerve blockade:
63. Merskey H. History and definition of chronic pain. In: Rashiq S, Schopflocher D, Taenzer P, Jonsson E, editors. *Chronic pain: a health policy perspective*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. pp.19–28.
64. Misiólek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A, et al. Postoperative pain management – 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2018; 50: 173-199. doi: 10.5603/AIT.2018.0026.
65. Moallemy A, Jarineshin H, Fekrat F, et al. Effect of adding dexamethasone to lidocaine on the quality of intravenous regional anesthesia for upper extremity orthopedic operations: a randomized clinical trial. *Electron Phys* 2018;10: 6631e9. <https://doi.org/10.19082/6631>.

66. Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A. Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg.* 2006;102(1):263.
67. Neal JM, Gerancher JC, Hebl JR, Ilfeld BM, McCartney CJ, Franco CD, Hogan QH. Upper extremity regional anesthesia: essentials of our current understanding, 2008. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(2):134.
68. New York School of Regional Anesthesia. www.nysora.com [página principal de un sitio en Internet]. New York. [Actualizado en 2006; citado el 3 de Abril de 2008] Disponible en <http://www.nysora.com>
69. Nishikawa K, Kanaya N, Nakayama M, Igarashi M, Tsunoda K, Namiki A. Fentanyl improves analgesia but prolongs the onset of axillary brachial plexus block by peripheral mechanism. *Anesth Analg.* 2000;91(2):384.
70. Okubadejo GO, Talcott MR, Schmidt RE, Sharma A, Patel AA, Mackey RB, et al. Perils of intravascular methylprednisolone injection into the vertebral artery. An animal study. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1932---8.
71. Parrington SJ, O'Donnell D, Chan VW, Brown-Shreves D, Subramanyam R, Qu M, Brull R. Dexamethasone added to mepivacaine prolongs the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2010 Sep;35(5):422-6.
72. Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11. CD011770. doi: 10.1002/14651858.CD011770.pub2. [PubMed: 29121400]. [PubMed Central: PMC6486015].
73. Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Schug S. Postoperative pain - from mechanisms to treatment. *Pain Reports*, 2, e588 (2017)
74. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009; 111: 406-415. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aae897.
75. Prieto Schwartzman U, Torres Batista K, Teixeira L, Saraivaa RA, Barreto MC, Vieira da Costaa V, et al. Complicación anestésica en un hospital de

- rehabilitación. ¿La incidencia tiene relación con la consulta preanestésica? *Rev Bras Anesthesiol.* 2014;64(5):357-64.3. Bertucci S, Tomas MJ, Grunberg G. Complicaciones anestésicas en la unidad de recuperación postanestésica. *Anest Analg Reanim.* 2014 [citado 25 May 2017];27(1).
76. Quinlan JJ, Oleksey K, Murphy FL. Alkalinization of mepivacaine for axillary block. *Anesth Analg.* 1992;74(3):371.
77. R. Kawanishi, K. Yamamoto, Y. Tobetto, et al. Perineural but not systemic low-dose dexamethasone prolongs the duration of interscalene block with
78. Racz H, Gunning K, Della Santa D, Forster A. Evaluation of the effect of perineuronal morphine on the quality of postoperative analgesia after axillary plexus block: a randomized double-blind study. *Anesth Analg.* 1991;72(6):769.
79. Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, Tureanu L, Doty R Jr, Weingart A, De Oliveira GS Jr. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2014;118(5):1113.
80. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982.
81. Raja, S., Meyer, R. y Campbell, A. (1988). Peripheral Mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology*, 68, 571-590.
82. Rao S, Rajan N. Dexmedetomidine as an adjunct for regional anesthetic nerve blocks. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(2):8. doi: 10.1007/s11916-020-00926-z. [PubMed: 33533982].
83. Reid IR. Preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:420—1
84. Rijdsdijk M, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Yaksh TL. The effects of glucocorticoids on neuropathic pain: A review with emphasis on intrathecal methylprednisolone acetate delivery. *Anesth Analg.* 2014;118:1097---112.

85. Rowlingson JC, Neal JM. Adjuvant and preservative toxicity. En: Neal J, Rathmell JP, editores. *Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2.a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 85---93.
86. S. Choi, R. Rodseth, and C. J. McCartney. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2014; 112: 427–439.
87. Scanlon GC, Moeller-Bertram T, Romanowsky SM, Wallace MS. Cervical transforaminal epidural steroid injections: More dangerous
88. Schmidt WA, Backhaus M. What the practicing rheumatologist needs to know about the technical fundamentals of ultrasonography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:981-99.
89. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH. Efficacy and safety of buprenorphine in peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(9):576-586. doi:10.1097/EJA.0000000000000628
90. Schnabel A, Reichl SU, Weibel S, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine in peripheral nerve blocks: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(10):745–58. doi: 10.1097/EJA.0000000000000870. [PubMed: 30095549].
91. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust*, 204, 315-7 (2016)
92. Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease—how far have we come? *J Clin Invest* 2010; 120(11): 3788-97.
93. Sehgal N, Smith HS, Manchikanti L. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. *Pain Physician*. 2011;14:249–58.
94. Seifert F, Maihofner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesth* 2011; 24(5): 515-23.
95. Sigworth FJ, Neher E. Single Na⁺ channel currents observed in cultured rat muscle cells. *Nature*. 1980;287:447.

96. Somsunder RG, Archana NB, Shivkumar G, et al. Comparing efficacy of perineural dexmedetomidine with intravenous dexmedetomidine
97. Song ZG, Pang SY, Wang GY, Zhang Z. Comparison of postoperative analgesic effects in response to either dexamethasone or dexmedetomidine
98. Sosnowski, M., Lebran, P. y Fodderie, L. (1992). Receptors; nervous pathways and mechanisms. *Clinical Anesthesiology of North America*, 2, 223-241.
99. Stanford Children's Health. Molestias y complicaciones luego de una cirugía [citado 9 Jun 2017]. Disponible en: <http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=despu-sdelaciruga-molestiasycomplicaciones-90-P06112>
100. Stühmer W, Conti F, Suzuki H, et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature*. 1989;339:597.
101. Sun H, Ren K, Zhong CM, Ossipov MH, Malan TP, Lai J, et al. Nerve injury induced tactile allodynia is mediated via ascending spinal dorsal column projections. *Pain* 2001; 90(1-2): 105-11.
102. Tiso RL, Cutler T, Catania JA, Whalen K. Adverse central nervous system sequelae after selective transforaminal block: The role of corticosteroids. *Spine J*. 2004;4:468---74.
103. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *PAIN* 2019;160: 19–27.
104. Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician*. 2003;6:345–360.
105. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communications. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain [consultado 23 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/>

106. Van Boxem K, Rijdsdijk M, Hans G, de Jong J, Kallewaard JW, Vissers K, et al. Safe Use of Epidural Corticosteroid Injections: Recommendations of the WIP Benelux Work Group. *Pain Pract.* 2019 Jan;19(1):61–92. <https://doi.org/10.1111/papr.12709> PMID:29756333
107. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2017;118(2):167–81. doi: 10.1093/bja/aew411. [PubMed: 28100520].
108. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2017 Feb;118(2):167- 181. doi: 10.1093/bja/aew411.PMID: 28100520.
109. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110:191e200. <https://doi.org/10.1093/bja/aes431>.
110. Webb BG, Sallay PI, McMurray SD, Misamore GW. Comparison of Interscalene Brachial Plexus Block Performed With and Without Steroids. *Orthopedics.* 2016 Nov;39(6):e1100–3. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160819-02> PMID:27575034
111. West JW, Patton DE, Scheuer T, et al. A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na(+)-channel inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:10910.
112. Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *PAIN* 2016;157: 2420–3.
113. Williams BA, Hough KA, Tsui BY, Ibinson JW, Gold MS, Gebhart GF: Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia un comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36 (3):225-230

114. Willis WD Jr, Westlund KN. The role of the dorsal column pathway in visceral nociception. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5(1): 20-6.
115. Willis WD Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* 2007; 55(2): 297-313.
116. Zhang D, Zhou C, Wei D, et al. Dexamethasone added to local anesthetics in ultrasound-guided transversus abdominis plain (TAP) block for analgesia after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019;14:e0209646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209646>.
117. Zhao WL, Ou XF, Liu J, Zhang WS. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant in regional anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2017;10:1529–43. doi: 10.2147/JPR.S138212. [PubMed: 28740419]. [PubMed Central: PMC5505162].