

Artículo de Revisión

EL DOLOR POSTOPERATORIO: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

JORGE GALLARDO N.¹

Key words: Pain, post-operative pain, Capsaicin, pain receptors.

INTRODUCCIÓN

Investigaciones recientes hacen pensar que en un futuro próximo podríamos obtener dentro de la farmacopea habitual algún tipo de medicamento que permitiera efectuar el tratamiento del dolor postoperatorio de manera tan eficiente como no habríamos pensado con anterioridad¹. A lo largo de este artículo, revisaremos diferentes tópicos en relación a esta temática, tan habitual en nuestro quehacer cotidiano.

Dolor postoperatorio

El DOLOR se puede definir como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o no con una lesión tisular presente o potencial². El dolor es una experiencia perceptual y afectiva compleja determinada tanto por las respuestas biológicas a los estímulos nociceptivos como por el significado subjetivo de esos estímulos para cada persona². La concepción de dolor varía si lo entendemos como un síntoma asociado a una patología determinada (dolor agudo) o como una entidad clínica diferenciada, con características y tratamiento particulares (dolor crónico).

El dolor agudo es una señal de alerta biológica y en algunos casos, el dolor limita la actividad, previniendo un daño mayor o ayudando a la curación; mientras que el dolor crónico señala la pérdida de dicha función³. El dolor agudo postoperatorio carece de la útil función biológica

de alertar al organismo que algo no funciona bien y que el individuo debe buscar remedio para su enfermedad⁴. Al ser persistente e intenso puede ser deletéreo en sí mismo, con efectos potencialmente dañinos que se manifiestan en el ámbito de diversos sistemas y con una respuesta neuroendocrina generalizada⁴.

Desde hace 3 décadas la anestesia regional ha resurgido gracias a que uno de sus beneficios más importantes es la analgesia que otorga, no tan sólo en el periodo postoperatorio inmediato, sino también por varios días mediante el uso de bloqueos regionales continuos. Variadas técnicas de bloqueos regionales permiten un adecuado control del dolor, cada una con ventajas y efectos adversos. Su elección se fundamenta en la simplicidad, el costo, la eficacia, la experiencia del operador y la posibilidad de reacciones adversas. Uno de los mayores problemas lo constituye el control y vigilancia posterior a la técnica de bloqueo. Los bloqueos periféricos analgésicos han mostrado los mejores niveles de analgesia comparados con técnicas de administración de analgésicos por vía endovenosa, y además están exentos de grandes efectos colaterales desagradables y peligrosos³.

La posibilidad de abolir el dolor postoperatorio, un sueño de los médicos desde el inicio de la medicina, ha mostrado recientemente importantes adelantos pre-clínicos al encontrar agentes que hacen exclusivamente blanco en las fibras nerviosas conductoras del dolor, sugiriendo que la cirugía verdaderamente indolora puede convertirse en una realidad¹.

¹ Instituto Traumatológico de Santiago. Grupo Anestesiológico Morpheus. Profesor Agregado Universidad de Chile. Profesor Asociado Universidad de Valparaíso.

Historia en la lucha terapéutica contra el dolor

Desde el origen de la humanidad, el dolor ha acompañado al ser humano y se ha combatido por medios empíricos, pero es en el siglo 17 cuando aparecen nuevos conceptos sobre la anatomía funcional del cerebro y los órganos sensoriales. Descartes, postuló los conceptos precursores de los canales iónicos. Thomas Willis situó las funciones sensitivas en la corteza cerebral y localizó la dimensión afectiva del dolor en el cuerpo estriado y el cuerpo caloso, lo que concuerda con los conocimientos actuales que lo sitúan en el sistema límbico⁵.

Schaffer, en 1766, describe la electroterapia para el tratamiento de la parálisis y el dolor⁵. Éste es uno de los principios de la electricidad usada en la neuro-rehabilitación, conocido actualmente como TENS (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea), que es como una versión en pequeña escala de la electroterapia para el dolor.

Johanes Mueller, en 1826, realizó estudios que permitieron clasificar las características específicas de los diferentes tipos de nervios. La teoría que el dolor era una sensación diferente y separada de otras sensaciones la formuló Schiff en 1858, siendo luego seguida por la teoría de la intensidad, formulada por Erb en 1874, quien expresó que cualquier estímulo sensitivo más fuerte que lo habitual puede producir dolor. Posteriormente, Goldscheider en 1920, analiza las sensaciones cutáneas incluyendo el dolor y formula la "teoría de la sumación" que dice que aumentando la intensidad del estímulo mecánico en la piel la sensación percibida varía de tacto a dolor. Sus observaciones han tenido una gran influencia sobre las teorías posteriores de dolor incluyendo la teoría del control de las compuertas del dolor (Melzack y Wall 1965: Gate control theory)⁶. Grandes progresos en el conocimiento del dolor neuropático se lograron por el neurólogo Silas Mitchell en 1872, durante la Guerra de Secesión en USA.

Descubrimiento de los analgésicos, los primeros pasos

En 1806, el farmacéutico alemán Friedrich Serturmer, informó el descubrimiento y la extracción de la sustancia inductora del sueño contenida en el opio. Después de 10 años del primer informe, en 1817, Serturmer publicó todos sus estudios de la investigación sobre el opio y usó la palabra morfina (derivada de Morpheus, dios griego del sueño), logrando esta vez capturar la atención de la comunidad médica y obteniendo el premio de

la Academia de Ciencias de París en 1831 por su descubrimiento. La producción de morfina fue iniciada en 1820 por otro farmacéutico, Heinrich Merck, en un pequeño laboratorio en Alemania, el que sería el origen del laboratorio Merck Sharp and Dohme de USA⁵.

Posteriormente, el químico italiano Piria aisló el salicilato desde la corteza de sauce, cuya infusión se usaba como analgésico. El ácido salicílico se produjo como un derivado sintético y se usó desde 1896 en forma amplia para el tratamiento de fiebre, poliartritis y ciática. La acetilación del ácido salicílico condujo al ácido acetilsalicílico, inventado en 1897 por Félix Hofman de la compañía Bayer y que siendo un analgésico potente fue comercializado por Bayer en 1899, bajo el nombre comercial de Aspirina®.

Otros compuestos sintéticos fueron descubiertos posteriormente, como la antipirina en 1884; Aminopirina, 1896 (Piramidon®) y Metamizol (Dipirona®). En 1948, se identificó un metabolito de la fenacetina (un derivado de la anilina que fue abandonado por ser nefrotóxico) denominado paracetamol y que se empezó a usar en 1956.

Durante el último siglo no, han existido grandes avances en el desarrollo de drogas analgésicas, ya que actualmente se continúan descubriendo, ensayando, perfeccionando y usando analgésicos que actúan solamente sobre los receptores opioides y las enzimas ciclo-oxigenasas, al igual que a fines del siglo 19 y no se han desarrollado nuevos tipos de fármacos para el tratamiento del dolor⁵.

Receptores, canales iónicos y capsaicina

El término receptor es usado en farmacología para denominar una clase de macromoléculas celulares relacionadas específica y directamente con señales químicas en las células y entre ellas. La combinación de una hormona, un neurotransmisor o un mensajero intracelular con el receptor deriva en un cambio en la actividad celular. De aquí que un receptor no solamente reconoce las moléculas particulares que lo activan sino también después de reconocerla altera la función celular causando, por ejemplo, un cambio en la permeabilidad de la membrana o una alteración de la transcripción genética⁷.

Hace más de un siglo, Sherrington (1906) postuló la existencia de distintas clases de terminaciones sensitivas que respondían a estímulos que causaban daño en los tejidos o eran potencialmente tan dañinos que originaban la sensación de dolor en los seres humanos o reflejos protectores en los animales y los denominó "**nociceptores**". Estudios poste-

riores de las fibras aferentes A delta y C probaron la existencia de los nociceptores y condujeron al descubrimiento de los A delta mecano-nociceptores (1967) y nociceptores polimodales C (1969). Este último grupo era excitado por estímulos térmicos, mecánicos e irritantes (tales como ácidos) aplicados en la piel indemne^{5,8}.

El desarrollo de la farmacología de las neuronas nociceptivas no ha ido a la par del desarrollo de la farmacología del sistema nervioso autónomo, donde el descubrimiento de la nicotina (1889), ergotamina (1906) y atropina (1921) llevó a postular la existencia de mediadores de la transmisión neuro-humoral y contribuyó a la investigación de numerosas drogas que tienen su acción en el sistema simpático y parasimpático^{9,10,11}.

La capsaicina, el componente picante del ají, ha sido la llave que está abriendo nuevos horizontes en el campo de la analgesia, fisiología, farmacología y biología molecular de los nociceptores polimodales, ya que durante el último siglo no han existido grandes avances en el desarrollo de analgésicos^{5,8}.

La capsaicina fue aislada por primera vez como molécula en forma cristalina en 1816, por Bucholz y 30 años después por Thresh, quien le dio el nombre de capsaicina. El primer estudio sobre la acción de la capsaicina fue realizado por el médico húngaro Endre Hogyes en 1878¹², quien concluyó que actuaba principalmente sobre los nervios sensitivos, siendo aplicada posteriormente en forma tópica en el tratamiento de artritis como un contra-irritante.

Luego de la Segunda Guerra Mundial, Nicolás Jancsó en Hungría, estudió el rol del sistema retículo endotelial en la inflamación y usó capsaicina, observando que este irritante productor de dolor producía un tipo de efecto analgésico completamente nuevo. Él pre-trataba ratas con dosis altas de histamina para lograr una desensibilización y así demostrar el rol de la histamina en la inflamación. Al reemplazar la histamina por capsaicina observó falta de respuesta en las ratas, cuyos receptores sensitivos y de dolor llegaron a ser completamente insensibles a los estímulos químicos o cáusticos más fuertes, sin mostrar ningún cambio en su respuesta a los estímulos físicos, eléctricos, mecánicos y térmicos⁸. El mecanismo del efecto de desensibilización producido por la capsaicina permaneció sin clarificarse, ya que estos efectos fueron descritos antes que se descubriera la distinción entre nociceptores mecánicos y receptores polimodales. Jancsó pensó que el dolor que producían los agentes químicos era similar al de la inflamación neurogénica y que era mediado por la bradiquinina⁸. Sin embargo, Jancsó no publicó sus experiencias y sólo después de su muerte su esposa y colaboradores lo hicieron.

La aplicación de capsaicina producía una disminución de la temperatura corporal en ratas y ratones, comprobándose que no sólo actuaba en el sistema nervioso periférico sino también en el central y que se alteraba la función termorreguladora al ser inyectada en forma sistémica.

Estudios posteriores, mostraron que la capsaicina no actuaba en especies diferentes a los mamíferos y que la pérdida de sensación causada por agentes químicos era altamente selectiva en humanos. Aplicada en la lengua de voluntarios se producía una abolición del dolor quemante manteniéndose la sensación de gusto y de los receptores de frío, sugiriendo que sólo los receptores de dolor perdían su sensibilidad química, lo que indujo a pensar en una acción altamente selectiva de la capsaicina sobre los nociceptores polimodales C⁸. Luego se estableció que los compuestos vaniloides, también tenían un tipo de acción similar y se postuló la existencia de un receptor de capsaicina. Se descubrió que la aplicación prolongada de capsaicina es neurotóxica al demostrar cambios ultra-estructurales, especialmente daño mitocondrial en las neuronas sensitivas y fibras B y C, mientras las fibras A, simpáticas, parasimpáticas y células de Schwann no presentaron cambios⁸.

La capsaicina condujo al descubrimiento del primer canal iónico gatillado por temperatura disponible para detectar daño por calor o estímulos químicos nocivos. Este nuevo canal iónico del ganglio de la raíz dorsal fue identificado, clonado y denominado receptor de capsaicina o receptor tipo vaniloide 1 por Caterina en 1997¹³, siendo renombrado posteriormente como TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) por la Unión Internacional de Farmacología en el año 2003). El canal TRPV1 pertenece al grupo de canales receptores potenciales transitorios (TRP) que agrupa a 6 familias y 28 tipos de canales y cuya activación es tremendamente diversa, ya que algunos están abiertos, otros se activan por cambios de voltaje, pH, osmolaridad, estímulo mecánico o por diferentes sustancias químicas.

Los canales de sodio voltaje dependientes median la depolarización inicial responsable de la fase inicial del potencial de acción en tejidos excitables como neuronas y músculo esquelético y cardíaco y son bloqueados por los anestésicos locales¹⁴. Desde hace años se sabe que los canales de sodio no son farmacológicamente homogéneos, mostrando sensibilidades diferentes a varios agentes bloqueadores, como toxinas. La tetradotoxina que es una potente neurotoxina del pez globo (TTX), pez altamente venenoso, logró definir dos tipos de canales de sodio, aquellos sensibles a la toxina y otros con

resistencia relativa, denominados TTX-S (sensibles) y TTX-R (resistentes). Posteriormente, se han determinado nuevos subtipos de canales que han sido identificados por clonación molecular y que se caracterizan por diferente distribución tisular, características electro-fisiológicas y modulación farmacológica. Se han descrito hasta ahora 9 subtipos de canales de sodio estructuralmente distintos denominados Na 1.1 a Na 1.9^{5,15}.

Los canales predominantes en los receptores nociceptivos humanos son de tipo TTX-R, que muestran un umbral más alto de excitación y una cinética de activación e inactivación más lenta que los canales TTX-S. En un estudio de Djouhri (2003), en cuyes, el canal Na 1.7 fue encontrado en todas las fibras C y en 90% de las fibras A delta¹⁶. El canal Na 1.6 ha sido localizado en los nodos de Ranvier en fibras mielínicas sensitivas y motoras del sistema nervioso periférico y central, aunque posteriormente se ha encontrado también en fibras C amielínicas, lo que lo relaciona con la conducción continua y también con la saltatoria. De esta forma ha sido posible determinar que las diferentes fibras nerviosas poseen distintos tipos de canales de sodio y algunos subtipos se encuentran solamente en los axones sensitivos pequeños. El canal de sodio Na 1.8 es bloqueado en forma exclusiva por varias moléculas que producen una potente analgesia en modelos animales de dolor neuropático y dolor inflamatorio (Jarvis 2007)^{17,18}.

El canal receptor potencial Subfamilia V miembro 1 (TRPV1) es una proteína y es un canal catiónico (al parecer de calcio) no selectivo gatillado por una molécula ligante. Puede ser activado por una serie de estímulos físicos y químicos, endógenos y exógenos, como el calor entre 37 y 45 grados Celsius, pH ácido, anandamida y capsaicina. Se encuentra en el sistema nervioso central y periférico, en los receptores nociceptivos polimodales, y está relacionado con la transmisión y modulación del dolor, así como en la integración de diversos estímulos dolorosos. En vivo produce hipertermia en numerosas especies y su rol en la regulación de la temperatura corporal se ha propuesto recientemente, señalando que el canal se encuentra normalmente activo, señalando al cuerpo como enfriarse y que al bloquearse el organismo se sobrecalentaría. Cuando la capsaicina se une al canal TRPV1, hace que el canal baje su umbral de apertura, abriéndolo así a temperaturas menores que la temperatura corporal, lo que explica por qué la capsaicina está ligada a la sensación de calor. La activación prolongada de estas neuronas por la capsaicina depleta la substancia presináptica P, uno de los neurotransmisores para el dolor y calor. Las neuronas que no

contienen los canales TRPV1 no son afectadas^{5,8,19}.

Mecanismo de acción de los anestésicos locales

Los anestésicos locales son drogas que actúan bloqueando la generación y propagación de los potenciales de acción en los tejidos excitables de un modo predecible y reversible. Producen sus efectos bloqueando los canales de sodio voltaje dependiente e inhibiendo así la conducción del axón. Los canales de sodio voltaje dependientes son responsables de la conducción en todos los tipos de fibra nerviosas²⁰.

La mayoría de los anestésicos locales son relativamente insolubles en agua y se preparan en forma de clorhidrato soluble, ionizándose tras su inyección y apareciendo entonces la forma base sin carga del compuesto. Sólo la forma sin carga puede difundir por la membrana celular. Una vez en el axoplasma la forma no ionizada debe disociarse nuevamente y la fracción catiónica cargada es la que llega al canal de sodio desde el interior de éste²⁰. Expresado de otra manera los anestésicos locales se unen a la parte intraluminal del canal de sodio y por consiguiente deben cruzar la doble capa lipídica hidrófoba de la membrana para tener algún efecto.

El bloqueo nervioso obedece a la ley del todo o nada; así al inyectar el suficiente anestésico debiera obtenerse un bloqueo profundo de todas las fibras nerviosas. Sin embargo, en la práctica clínica se observa, especialmente en anestesia espinal y epidural, en las etapas de inducción y recuperación, que los bloqueos autonómicos, sensitivos y motores no se establecen con la misma rapidez, sino que se van sucediendo en el tiempo. Por ejemplo, en la anestesia epidural puede haber analgesia y estar presente la actividad motora y la sensación del tacto. Esta diferenciación de la función nerviosa por los anestésicos locales se conoce como bloqueo diferencial²⁰. El fenómeno de bloqueo diferencial (sensitivo a motor) producido por varios anestésicos locales actuales se explica por el resultado de la variación de tamaño y otros atributos físicos de las diferentes fibras nerviosas. El bloqueo diferencial no se produce por una preferencia o selectividad de la droga por un determinado tipo de axones¹.

Investigaciones actuales

La visión tradicional de las vías de dolor describe un nociceptor aferente que contacta una neurona del haz espinotalámico. Este haz se proyecta a las

neuronas tálamo-corticales y transmite el mensaje de dolor a la corteza. Existe evidencia que hay múltiples clases de nociceptores aferentes primarios, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) y que la subpoblación de nociceptores lleva implícito un grupo de moléculas que son únicas y no se encuentran en otras partes del sistema nervioso²¹.

Las investigaciones actuales están enfocadas en comprender el rol de los canales de sodio de las neuronas periféricas en la nocicepción y el dolor neuropático. Se trata de bloquear o estimular un tipo de axón específico para lograr un bloqueo de la conducción nerviosa en ese tipo de axón, para lo cual se ha logrado la caracterización y clonación de al menos 9 canales de sodio estructuralmente distintos, denominados Na 1.1 a Na 1.9, así como de al menos 40 tipos de canales de potasio y de 28 canales receptores potenciales transitorios (TRP)¹⁵. Además, se ha comprobado que algunos tipos de canales de sodio específicos se encuentran sólo en las fibras sensitivas nociceptivas pequeñas y no en las motoras¹⁵. El canal TRPV 1 se encuentra en forma predominante en los receptores nociceptivos polimodales y es gatillado por estímulos de calor, mecánicos y ácidos. Este canal es activado por la capsaicina, permitiendo su apertura y el paso de calcio y otras moléculas⁸.

Se busca comprender la farmacología molecular de los canales de sodio gatillados por cambios de voltaje y describir la sensibilidad de los canales de sodio a agentes farmacológicos específicos, tratando de identificar anestésicos locales que bloqueen específicamente los canales involucrados en la sensación de dolor. En condiciones *in vivo* el sitio primario de acción de los agonistas TRPV1 se encuentra en el terminal nervioso nociceptivo y no en el axón.

En esta línea de investigación, Binshtock et al²², informaron en el año 2007, que utilizando las propiedades del canal TRPV1 lograron producir un bloqueo selectivo de las fibras de dolor en ratas, sin afectar las otras fibras sensitivas ni motoras. Para realizar este estudio utilizaron un derivado cuaternario de la lidocaína denominado QX-314, que al poseer carga iónica no atraviesa la membrana celular. Esta molécula lipofóbica, al no poder atravesar la membrana y dado que el anestésico actúa en el canal solamente desde su lado intraluminal, es normalmente inactiva. La inyección de capsaicina seguida por la inyección de QX-314 debía permitir que el compuesto del ají abriera las compuertas de las neuronas de percepción del dolor, despejando el camino para que el anestésico entrara y desconectara las células. Binshtock introdujo esta mo-

lécua de lidocaína QX-314 a través del poro del canal TRPV1, el cual fue abierto usando capsaicina. De esta manera, con la ayuda de un agonista del canal TRPV1, un bloqueador de los canales de sodio cargado iónicamente pudo ser dirigido a los nociceptores específicos produciendo una anestesia local específica para el dolor.

El equipo inicialmente probó su teoría utilizando placas de Petri con cultivos de células nerviosas de la médula espinal de ratas y encontraron que la actividad eléctrica de las células nerviosas detectoras de dolor disminuyó después de las inyecciones de capsaicina seguida de QX-314. Esto indicaría que las células serían demasiado débiles para enviar mensajes al cerebro²².

Posteriormente, los investigadores realizaron dos experimentos con ratas. En uno de ellos, se inyectó capsaicina y QX-314 en las patas de algunos de los animales, que luego eran colocados en superficies que eran calentadas hasta que las ratas sentían dolor. Todos los animales inyectados tuvieron analgesia hasta el más alto nivel de calor al que fueron expuestos. En el segundo ensayo, la mezcla se administró en los nervios ciáticos de algunas ratas en el grupo de prueba. Los animales fueron posteriormente pinchados con tres agujas de nylon y con diferente intensidad y la mitad del grupo ni siquiera reaccionó al pinchazo más fuerte²².

La inyección de capsaicina junto al compuesto lidocaína QX-314 en las patas traseras de ratas, produjo un incremento en los umbrales nociceptivos mecánicos y térmicos de una duración superior a dos horas, llegando a cuatro horas. La misma disminución de la sensibilidad al dolor se apreció con la inyección de ambas drogas cerca del nervio ciático²³. Los autores subrayan el hecho que sólo los axones que contenían canales TRPV1 (dolor) se bloquearon. La administración de las drogas por separado no tuvo ningún efecto, siendo necesaria su aplicación conjunta para lograr el efecto analgésico. Ninguna de las ratas que habían sido inyectadas con la mezcla capsaicina - QX-314 experimentó parálisis temporal - bloqueo motor de la anestesia tradicional - lo que indica que la combinación hizo blanco con éxito sólo en las neuronas detectoras de dolor²³.

Estas observaciones buscan la producción de un bloqueo dirigido y específico de varias subclases de axones sensitivos y hace pensar en la posibilidad que la medicina logrará bloquear la información llevada por estas sub-poblaciones funcionalmente distintas, obteniéndose a voluntad bloqueos del dolor, de ciertos tipos de sensaciones térmicas o mecánicas o solamente bloqueo motor¹.

El trabajo de Binshtock, abre posibilidades insospechadas en el campo del tratamiento del dolor y en el manejo del dolor postoperatorio, debiendo continuar la investigación en la búsqueda de nuevos activadores del canal TRPV1, más inocuos que la capsaicina que es neurotóxica. Estos nuevos activadores debieran permitir el transporte de moléculas tipo anestésico local que puedan bloquear estos canales en forma selectiva y prolongada.

Actualmente, Binshtock y Bean, están trabajando para eliminar los efectos negativos de la capsaicina, invirtiendo el orden de las inyecciones, partiendo con la molécula QX-314 seguida rápidamente por capsaicina, para enviar la primera molécula al interior de la célula. Los investigadores buscan una manera de borrar cualquier dolor inicial antes que el nuevo método reemplace la raquiánestesia e inyecciones de lidocaína. Para eso el equipo está buscando una molécula similar a la capsaicina "que abra los canales de TRPV1 pero no tenga un efecto tan irritante"²³.

Recientemente, Leffler et al²⁴, han demostrado que la lidocaína puede activar los canales receptores TRPV1 en las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal de roedores. Leffler examinó también el efecto de otros anestésicos locales sobre el canal TRPV1 incluyendo mepivacaína, bupivacaína, procaína y tetracaína, todos los cuales activaron el canal. Él explica el dolor producido durante la inyección de los anestésicos locales (especialmente el ardor inmediato producido por la lidocaína al inyectarla en forma subcutánea o intradérmica) debido al bajo pH de la solución, lo cual activaría el receptor TRPV1 de dolor a través del estímulo ácido. La desaparición posterior de este dolor se debería al bloqueo de la conducción que produce el anestésico local²⁴.

El futuro

El hecho que los anestésicos locales activen el canal TRPV1 permite pensar que alguna combinación de anestésico local activo unido a la administración de otra molécula como el análogo de la lidocaína inactivo, podría ser efectiva para producir

primero una anestesia quirúrgica completa y posteriormente un bloqueo específico del dolor. Pareciera que la lucha contra el inútil dolor postoperatorio estuviera alcanzando por fin una meta.

La analgesia postoperatoria es la preocupación primordial de los pacientes quirúrgicos²⁵ y por ende, no es difícil imaginar que al saber que podrían someterse a procedimientos contando con un analgésico que proporcione un postoperatorio libre de dolor, lo exijan al equipo médico. El cirujano y el anestesiólogo se verán entonces en la necesidad de satisfacer estas demandas, debiendo conocer en detalle los nuevos fármacos y las técnicas para su correcta aplicación.

Por otra parte, el anestésico local que selectivamente bloquee el dolor postoperatorio debería ser de aplicación perineural, con lo cual las técnicas de bloqueo neuraxial y de nervio periférico deberían llegar a ser ampliamente dominadas por todos los anestesiólogos, lo que no sucede en la actualidad debido en parte a que la destreza técnica requerida para realizar una anestesia regional es considerable y necesita de un conocimiento preciso y total de las relaciones anatómicas, debiendo el anestesiólogo aprender y practicar las técnicas de bloqueo continuamente.

Como plantean Ilfeld y Yaksh en su editorial de la revista *Regional Anesthesia*: *¿Podrá un bloqueador del canal de sodio para la fibra específica del dolor llegar a ser una realidad? Y cuando este anestésico local llegue a estar disponible clínicamente, ¿la comunidad médica podrá proporcionarlo a los pacientes?* Las respuestas a estas interrogantes, hoy más que nunca, pasan por revisar y planificar estratégicamente los planes de formación de los residentes, programar cursos de educación continuada para los anestesiólogos ya formados de modo que puedan conocer y dominar las diferentes técnicas y bloqueos regionales periféricos, y así permitir el estar preparados para enfrentar los nuevos desafíos en el tratamiento del dolor postoperatorio en un futuro próximo.

Agradecimientos: Al Dr. Víctor Contreras Domínguez, por sus valiosos y continuos aportes en la redacción y análisis crítico de esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ilfeld B, Yaksh T. The end of Postoperative pain - A fast-approaching possibility? And if so, will we be ready? *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 85-87.
2. Cousins M. Introduction to acute and chronic pain: Implications for neural blockade. Capítulo 24. En Cousins Bridenbaugh Neural Blockade, 2 Ed, Lippincott, Philadelphia, 1988, pp 739-760.
3. Gallardo J. Informe del trabajo de ingreso del Dr. Víctor Contreras. *Rev Chil Anest* 2006; 35: 87-90.
4. Cousins M. Acute and Postoperative Pain In PD Wall and R Melzak Eds. Textbook of pain, 3 Ed, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1994, pp 357-385.
5. Oh Uhtaek, Simon S, Benos D. Editors: Series Current topics in Membrane. The Nociceptive Membrane. Volume 57 Ed. Elsevier Academic Press US, 2006; pp 1-24.
6. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965; 150: 971-975.
7. Foreman J, Johansen T. Textbook of receptors pharmacology; 2 Ed, CRS Press, 2003 Chapter 1: Classical approaches to the study of drug receptor interactions, pp 1-83.
8. Malmberg A, Bley K. Turning up the Heat on Pain: TRPV1 Receptors: in Pain and Inflammation. In Progress in inflammation research series. Editor Parnham M. Birkhäuser Verlag, Berlin, 2005, pp 3-6.
9. Langley JN, Dickinson WL. On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connection of different classes of nerve fibers with them. *Proc Roy Soc* 1889; 46: 423-431.
10. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol London* 1906; 34: 163-206.
11. Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkungen. 1 Mitteilung. *Arch Ger Physiol* 1921; 189: 239-242.
12. Högyes E. A Beiträge zur physiologischen Wirkung der Bestandteile des Capsicum annum. *Arch Exp Pathol Pharmakol* 1878; 9: 117-130.
13. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-824.
14. Smith CUM. Chapter 11 Voltage-gated Ion Channels. En Elements of molecular Neurobiology; 1 Ed. John Wiley & Sons Ltd. England 2002; pp: 237-276.
15. Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG.: The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of pain. *Pain* 2007; 131: 243-257.
16. Djouhri L, Fang X, Okuse K, Wood JN, Berry CM, Lawson SN. The TTX-resistant sodium channel Nav1.8 (SNS/PN3): expression and correlation with membrane properties in rat nociceptive primary afferent neurons. *J Physiol* 2003; 550: 739-752.
17. Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, et al. MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 17030-17035.
18. Jarvis MF, Honore P, Shieh CC. et al. A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 8520-8525.
19. Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and pain mechanisms. *Brit J Anaesth* 1995; 75: 157-168.
20. Gallardo J. Manual de Anestesia Regional. 1 Ed. Editorial Mediterráneo, Santiago Chile. 2006, pp 40-44.
21. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
22. Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature* 2007; 449: 607-610.
23. Swaminathan N. Chili Pepper Cocktail Blunts Pain. *Scientific American* 3 Oct 2007.
24. Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, et al. The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest* 2008; 118: 763-776.
25. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology* 1995; 83: 1090-1094.