



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DEL DOLOR

Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Base fisiopatológica actual del dolor agudo. Prevalencia y epidemiología del dolor agudo / Acute pain: physiopathological bases and epidemiology

Autores / Authors:

Mercé Matute Crespo, D. Sánchez Posada, Antonio Montero

DOI: [10.20986/resed.2017.3637/2017](https://doi.org/10.20986/resed.2017.3637/2017)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Matute Crespo Mercé, Sánchez Posada D., Montero Antonio. Base fisiopatológica actual del dolor agudo. Prevalencia y epidemiología del dolor agudo / Acute pain: physiopathological bases and epidemiology. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2017. doi: 10.20986/resed.2017.3637/2017.


INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

BASE FISIOPATOLÓGICA ACTUAL DEL DOLOR AGUDO. PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR AGUDO

ACUTE PAIN: PHYSIOPATHOLOGICAL BASES AND EPIDEMIOLOGY

M. Matute Crespo, D. Sánchez Posada y A. Montero Matamala

*Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Unidad del Dolor.
Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida*

CORRESPONDENCIA:

Mercé Matute Crespo

mmatute@comll.cat

INTRODUCCIÓN

En este artículo analizamos algunos de los aspectos más relevantes de la fisiopatología y la epidemiología de una de las causas más frecuentes de atención médica: el dolor agudo. Es importante poder definir este concepto, saber qué estamos valorando, la importancia real en cuanto a su frecuencia y los mecanismos fisiopatológicos que producen este síntoma.

Desde el mes de octubre de 2010 hasta el mes de octubre de 2011 se celebró el año global del dolor agudo. En un artículo de opinión (1) respecto a la celebración de este año, los autores concluyen que: "es menester que al culminar este año global contra el dolor agudo se dé un cambio importante en la forma de mirar y atender al paciente que cursa con dolor agudo y se busquen soluciones que mejoren el arsenal terapéutico analgésico".

Precisamente en este artículo, 7 años después, pretendemos revisar cuál es la prevalencia del dolor agudo (la magnitud de la tragedia) y conocer su fisiopatología actualizada para, a lo largo de los sucesivos artículos, poder dar mejores opciones de tratamiento y, por lo tanto, una menor incidencia de cronificación, y evitar que el dolor agudo pase de ser un sistema de defensa a uno de ataque al propio organismo.

METODOLOGÍA

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica no exhaustiva sobre los aspectos que se desarrollan en cada uno de los siguientes apartados. Las fuentes de información han sido principalmente MEDLINE, EMBASE y capítulos de libros especializados en este tema.

DEFINICIÓN DE DOLOR AGUDO

La Sociedad Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain [IASP]) elaboró el año 1979 la definición de dolor. Hasta ahora ha sido la que ha tenido la mayor aceptación y difusión, la universalmente aceptada. Según la IASP el dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial o que se describe en términos de la misma” (2).

El auge de la neurociencia y su repercusión sobre el conocimiento de la fisiopatología del dolor hace que nos cuestionemos esta definición. En este sentido, desde hace unos años se está reclamando una revisión de la definición de dolor o, como mínimo, se están sugiriendo nuevas opciones.

En un artículo publicado el año 2006 (3) sus autores ya reclamaban una nueva definición de dolor como un “Imperativo de nuestros días”. En este artículo en concreto, la aportación que proponían se refería sobre todo al dolor crónico. De hecho, la definición propuesta en esta editorial era la siguiente: “el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma y, si persiste, sin remedio disponible para alterar su causa o manifestaciones, una enfermedad por sí misma”.

Muy recientemente, en el año 2016, se ha revisado de manera más amplia y exhaustiva la definición de la IASP en un artículo publicado en la revista Pain (4). Los autores de dicho artículo proponen una nueva definición de dolor. En esta publicación se valoran los puntos fuertes y débiles de la definición de la IASP y se propone otra que

pretende englobar toda la complejidad de la experiencia dolor en una frase, intentando mantener los puntos fuertes de la que podríamos definir como clásica y mejorando sus carencias.

Según esta revisión, el dolor se describe *como* “una experiencia angustiante asociada a un daño tisular real o potencial, con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales”. Esta definición se adapta mejor al modelo biopsicosocial del dolor, incluye la repercusión social del dolor, se hace mayor hincapié en su dimensión emocional y se elimina la ambigüedad que suponía la expresión de “o que se describe en términos de la misma”.

Pero esta propuesta de redefinición del dolor ha tenido réplicas que nos parece bien recoger en este apartado para describir la complejidad del tema que revisamos. Se ha criticado que la aportación de esta nueva definición haga énfasis en las consecuencias del dolor, no tanto en su naturaleza íntima (5). En otra de las publicaciones (6), los autores creen más acertado el adjetivo desagradable incluido en la descripción clásica respecto al término angustiante propuesto en la nueva definición.

Nils y cols., sin pretender definir el dolor, pero sí afectando a la taxonomía de dolor, en el año 2014 (7) propuso una nueva clasificación del dolor en cuanto a su fisiopatología, proponiendo catalogarlo como nociceptivo, neuropático o por sensibilización central. La sensibilización central en el dolor agudo es un proceso fisiológico reversible, en donde el sistema sensorial se excita más fácilmente, bajando los umbrales del dolor y facilitando las respuestas dolorosas ante estímulos que normalmente no las desencadenarían.

Los mecanismos de sensibilización central irreversibles o mantenidos en el tiempo podrían evaluarse como una lesión o disfunción del sistema nervioso somatosensorial aunque no lo podamos objetivar como tal, en estos casos, el dolor aun sin poder determinar la enfermedad, siempre reflejaría como mínimo una disfunción.

El dolor agudo es una experiencia (8), normalmente, de inicio brusco o repentino, de duración limitada en el tiempo (generalmente menos de 3 meses) y que remite de manera paralela a la causa desencadenante. Existe una estrecha relación temporal y causal con la lesión tisular real o la estimulación nociceptiva que provoca la enfermedad.

Dentro del dolor agudo podemos distinguir entre nociceptivo y neuropático. Se trata de dolor agudo neuropático cuando la enfermedad afecta al propio sistema nervioso somatosensorial de manera aguda.

Por lo tanto, el dolor agudo tiene una finalidad protectora, es un sistema de alerta y de defensa dado que, de manera fisiológica, provoca conductas de evitación para evitar el aumento o propagación de la lesión. La respuesta emocional fundamental es la ansiedad (el concepto angustiante propuesto en la nueva definición encajaría con la principal respuesta emocional desencadenada por el dolor agudo) con menor participación de otros componentes psicológicos. Sus características ofrecen una ayuda importante para establecer el diagnóstico etiológico y seleccionar el tratamiento más adecuado. Su presencia sigue un esquema clásico de manejo del dolor como un síntoma, no como una enfermedad.

El dolor agudo, por lo tanto, es una respuesta fisiológica y predecible de nuestro organismo a un estímulo nocivo que nos convierte en pacientes.

Pero, el dolor de trabajo de parto es una excepción a todo lo explicado anteriormente respecto al dolor agudo. Es una situación clínica en la que la incidencia de dolor es de prácticamente el 100 %, pero que no se asocia a una lesión o enfermedad, sino a un proceso fisiológico. La redacción de las definiciones actuales y propuestas de dolor implican que la función del dolor agudo es indicar daño tisular corporal (real o potencial) y ninguno de estos puntos puede aplicarse a la experiencia de dolor asociada con el parto (9).

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR AGUDO

El dolor agudo es una respuesta compleja y dinámica ante un trauma tisular y se relaciona con el proceso de la inflamación aguda (10). De manera resumida, podríamos decir que el mecanismo fisiopatológico del dolor agudo se inicia tras la activación por estímulos nocivos de las fibras sensoriales nociceptoras de los tejidos periféricos. La afluencia sensorial generada por los nociceptores viaja por fibras neuronales periféricas transmitiendo la información a determinadas neuronas de la médula espinal, las cuales se proyectan a diferentes áreas del cerebro vía talámica, poniendo

en marcha diferentes acciones como son el reflejo de retirada y las respuestas emocional, autonómica y neurohumoral, que constituyen la experiencia del dolor.

Pretender abarcar la fisiopatología del dolor agudo en un único artículo nos abocaría a sumergirnos en un profundo abismo molecular del cual difícilmente podríamos sacar alguna conclusión. Intentaremos pues, acercarnos a un punto medio.

El modelo más estudiado de dolor agudo es el del dolor inflamatorio, independientemente de la causa del daño tisular (heridas, fracturas, desgarros musculares, isquemia, frío intenso y prolongado, lesiones químicas, etc.). Sabemos que, una vez producida la lesión, se inicia desde las células afectadas la liberación de una gran variedad de sustancias que generan una cascada de eventos (11). Algunas de estas sustancias sensibilizan a los nociceptores, mientras que otras los activan directamente. Las prostaglandinas, los leucotrienos y la Sustancia P son sensibilizadores: los iones potasio, la serotonina, la bradiquinina y la histamina son activadores. El conjunto de estas y otras sustancias forman la denominada “Sopa” o “Cocktail” inflamatorio.

En respuesta a la liberación de estos mediadores químicos, la mayoría de los nociceptores, si son sometidos a estimulación repetitiva, tienen la propiedad de disminuir su umbral de excitación o de aumentar su respuesta. Este fenómeno se llama sensibilización periférica y puede ser de dos clases: autosensibilización (cuando es debida a acomodación de la membrana del nociceptor) o heterosensibilización (cuando se debe a la acción de sustancias químicas presentes en la zona de lesión).

Una vez activado el nociceptor, el estímulo viaja por la neurona periférica en dirección a la médula espinal. Clásicamente se ha descrito que el estímulo viaja por dos tipos de fibras: las A δ y las C. Las fibras A δ tienen un diámetro de 2 a 5 μ m y una velocidad de conducción de 12 a 30 m/s. Las fibras C tienen un diámetro de 0,4 a 1,2 μ m y una velocidad de conducción de 0,5 a 2 m/s. Cuando se produce una lesión superficial en la piel, se perciben dos clases de dolores: uno inicial, rápido, de corta duración, bien localizado, debido a la actividad de las fibras A δ , llamado dolor primario, y otro de aparición más tardía, lento, persistente y difuso, debido a la actividad de las fibras C, llamado dolor secundario (12).

Sin embargo se ha visto que, una vez se produce la inflamación, las fibras A β , que normalmente translucen tanto la propicepción como el tacto, pueden ser inducidas a sintetizar receptores que normalmente existen solo en las fibras nociceptivas polimodales de tipo C. Esto ocasiona un cambio fenotípico de fibras A β en fibras C y activa neuronas nociceptivas espinales sensibilizándolas. Este es el mecanismo periférico de la alodinia o el dolor inducido por tacto (13).

Una vez llega el estímulo a la sinapsis del asta dorsal de la médula espinal, los principales neurotransmisores liberados son el glutamato, que da lugar a potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del asta dorsal mediados por receptores AMPA, y la Sustancia P, liberada en la mayor parte de las terminaciones tipo C (14). Por otra parte, las fibras aferentes de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) pueden liberar antidrómicamente sustancias químicas proinflamatorias dando lugar a la llamada inflamación neurogénica de los tejidos lesionados (15).

Antes de continuar el viaje por la médula, volvamos nuevamente a las células dañadas durante la noxa tisular. Como hemos mencionado, se liberan bradiquininas (BK), iones potasio, pero también iones hidrógeno, factor de crecimiento nervioso (NGF) y adenosin trifosfato (ATP). Simultáneamente se produce un fenómeno de quimiotaxis de leucocitos, mastocitos, eosinófilos y macrófagos, quienes a su vez liberan citoquinas proinflamatorias y NGF en el lugar de la lesión (16,17). La presencia de estas citoquinas proinflamatorias, de la interleukina 1-b y del factor de necrosis tumoral (TNF), incrementa la expresión del NGF y afecta las fibras aferentes más próximas. Por otra parte, los fibroblastos, los keratinocitos y las células de Schwann también participan en la cascada de la "sopa inflamatoria" en la que además intervienen las prostaglandinas, la histamina, el óxido nítrico y la serotonina. También las terminales del sistema nervioso autónomo simpático contribuyen en el proceso de sensibilización periférica tras la liberación de norepinefrina y prostanoïdes. Progresivamente, los eferentes simpáticos desarrollan la capacidad de activar las fibras nociceptivas a través de adrenoreceptores tipo α (18).

Se ha visto que en el dolor agudo postquirúrgico, el NGF juega un papel en la cronificación del dolor a nivel de la herida (19). Además de actuar sobre los nociceptores de las fibras C a través de receptores TrkA produciendo hipersensibilidad,

las células gliales del asta dorsal de la médula sintetizan NGF, abasteciendo a las neuronas sensitivas de NGF cuando sus niveles comienzan a descender como consecuencia del proceso de sanación tisular. Los niveles de NGF se encuentran elevados en muchas condiciones de dolor, tanto agudo como crónico, y el NGF está siendo investigado como posible diana terapéutica (20). Otra neurotrofina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), juega un papel en la plasticidad sináptica dependiente de actividad tras unirse al receptor de la tirosina kinasa B (TrkB), siendo un neuromodulador en el asta dorsal de la médula espinal durante el fenómeno de la hiperalgesia (15,21).

Volviendo a las kininas, incluyendo las BK, se ha visto que contribuyen a la regulación del dolor y la hiperalgesia después de la noxa quirúrgica al activar 1 de 2 receptores acoplados a la proteína G: el kinina B1 y kinina B2. Este mediador inflamatorio aumenta la señal dolorosa y la respuesta vascular a la misma regulando al alza (*upregulation*) el receptor B1 en respuesta a la lesión, tan solo 3 horas después de la misma; y se le atribuye un papel en el sostenimiento del fenómeno inflamatorio y en la cronificación del dolor (22). Al parecer, otras citoquinas proinflamatorias, también regularían al alza la expresión del receptor B1, lo que sugiere que aquellos pacientes que son sometidos al acto quirúrgico, en un contexto previo de inflamación, podrían tener un mayor riesgo de presentar una respuesta inflamatoria postquirúrgica exagerada mediada por B1 y por tanto una mayor sensibilización periférica (19).

Abandonamos la periferia y nos situamos en la primera sinapsis de la vía de la nocicepción que se encuentra en el asta dorsal de la médula espinal o en los núcleos sensoriales de los pares craneanos correspondientes. El asta dorsal comprende seis capas histológicas denominadas láminas. Las neuronas nociceptivas de segundo orden (NNSO) se localizan en las láminas I y II, hacen sinapsis con las fibras A δ y C y se dividen en dos clases: las neuronas nociceptivas específicas que responden solamente a estímulos nocivos y las neuronas de rango dinámico amplio (WDR), que pueden responder tanto a estímulos mecánicos nocivos como no nocivos. Las láminas III y IV contienen neuronas que responden a estímulos no nocivos, provenientes de fibras A β . Las neuronas de la lámina V son, básicamente, neuronas WDR que reciben información de fibras A β , A δ y C. Finalmente, las neuronas de la lámina VI reciben impulsos

mecánicos no nocivos provenientes de músculos y articulaciones (23).

Las neuronas se comunican entre sí mediante sustancias liberadas en las sinapsis. En la fisiología de la señal dolorosa, las principales sustancias a este nivel son: el glutamato, que da lugar a potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del asta dorsal, mediados por receptores AMPA, y la Sustancia P, liberada en la mayor parte de las terminaciones tipo C (14,24). El dolor asociado con la reacción inflamatoria aguda resulta principalmente de la liberación de péptidos proinflamatorios, Sustancia P, neurokinina A, etc. Estas sustancias, funcionan como mensajeros en el Sistema Nervioso Central (SNC) participando en el fenómeno de la neuroplasticidad. El SNC no es solo un “receptor” de mensajes de la periferia, sino que también puede regular al alza o a la baja la señal dolorosa modulando su transmisión mediante múltiples mecanismos. Por ejemplo, el daño tisular activa los nociceptores de las fibras C y A δ llevando a una liberación de glutamato, el mayor neurotransmisor excitatorio del SNC, en sus terminaciones nerviosas a nivel central. Allí, el glutamato actúa sobre dos tipos de receptores influyendo en la transmisión del estímulo doloroso: los receptores ionotrópicos de ligando de glutamato (iGlu) y los receptores metabotrópicos acoplados a proteína G (mGlu). Las NNSO pueden sufrir cambios funcionales duraderos. Así, después de una estimulación repetida y persistente, las neuronas pueden aumentar progresivamente su respuesta. Este fenómeno llamado “wind-up” depende de la actividad de receptores de glutamato NMDA. En general, la hiperexcitabilidad de las NNSO debida a causas, como la anterior, se denomina sensibilización central (25).

Así pues, a nivel del asta dorsal de la médula espinal entran en juego otros protagonistas de la trama inflamatoria con sus respectivas subtramas e interrelaciones, tanto aferentes como eferentes, que participan en la modulación (al alza y a la baja), así como en la transmisión de la señal dolorosa.

En el aumento de la transmisión postsináptica participan: la habilitación del receptor NMDA, el aumento del tráfico a nivel de las subunidades del receptor AMPA, particularmente en aquellas permeables al calcio, la activación de las kinasas que fosforilan los canales de membrana y los receptores para permitir su activación y las que activan las enzimas intracelulares, tales como la Fosfolipasa A2 (26,27).

La señal aferente activa las neuronas serotoninérgicas espinales. La excitabilidad local de las neuronas del asta posterior de la médula espinal está bajo el control de las interneuronas inhibitorias glicinérgicas y GABAérgicas. La pérdida de este control inhibitorio, como consecuencia de la liberación local de prostaglandinas, provocaría la alodinia por inhibición del control inhibitorio mediado por receptores de glicina (28).

También participan sistemas celulares locales no neuronales como la microglía y los astrocitos. Se ha visto que la inflamación periférica produce su activación, tras la cual se produce una importante liberación de una variedad de neurohormonas pro-excitatorias, diferentes citoquinas, quemoquinas y ATP. También se ha constatado que tras la inflamación periférica se produce una migración de macrófagos al GRD, pero no a la médula espinal (29). Recordemos que las fibras aferentes de las neuronas de los GRD pueden liberar, antidrómicamente, sustancias químicas proinflamatorias dando lugar a la llamada inflamación neurogénica de los tejidos lesionados. Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) se encuentra elevado en el GRD tras la lesión de un nervio periférico, así como la expresión de dos receptores de FNT α , el TNFR1 y el TNFR2. El FNT- α es un regulador clave de la respuesta inflamatoria y está involucrado en el aumento de la producción de agentes proalgésicos (27). El etanercept, un inhibidor del FNT- α , es en la actualidad un tratamiento efectivo en el tratamiento de la artritis reumatoide y otras patologías inflamatorias (30). Se ha visto que el FNT- α se asocia a la presencia de edema nervioso, lesión de las células de Schwann y activación de macrófagos, así como a la presencia de actividad ectópica de las fibras C y A δ y disminución del umbral de activación mecánica de los nociceptores C (31). Cuando las neuronas del GRD se encuentran lesionadas responden a niveles mucho más bajos de FNT- α , produciendo un aumento en sus descargas, lo que se ha relacionado con la presencia de alodinia y del dolor espontáneo. El bloqueo del FNT- α ha demostrado prevenir o revertir el dolor neuropático en modelos animales y en humanos (32,33).

Los canales de sodio ligados al voltaje (VGSCs) controlan la propagación del impulso nervioso y son, por tanto, esenciales para la excitabilidad de las neuronas. El bloqueo de dichos canales producido por los anestésicos locales es el mecanismo responsable de su acción. Existen varios miembros de esta familia de canales, algunos de ellos han sido implicados en la cronificación del dolor, tales como el Nav1.3, Nav1.7 and Nav1.8.

Algunas mutaciones o disfunciones de los canales Nav1.7 se han asociado a patologías como la eritromelalgia y la insensibilidad congénita al dolor. En la inflamación periférica se incrementan los niveles de Nav1.7 por medio de mecanismos mediados por la ciclooxigenasa (COX) y por el bloqueo de los canales Nav1.7 a nivel de los nociceptores. Todo ello atenúa la hipersensibilidad al dolor en algunos modelos de dolor inflamatorio. Asimismo, los niveles de Nav1.8 (presente de forma selectiva a nivel de los nociceptores) se ven incrementados rápidamente por varios mediadores inflamatorios y su disrupción consigue abolir el dolor inflamatorio. Actualmente se investiga en moléculas que inhiban selectivamente los canales Nav1.7 y/o Nav1.8 para el tratamiento del dolor neuropático (34).

Los canales de calcio ligados al voltaje (VGCCs) son fundamentales en el control de la liberación de neurotransmisores. Varios de estos canales presentes en las neuronas del GRD están implicados en la transmisión de la señal dolorosa. Sustancias inhibitorias de dichos canales se utilizan en la actualidad para el alivio del dolor neuropático, siendo la subunidad $\alpha 2\delta 1$ el blanco de acción principal de la gabapentina y la pregabalina. Dicha subunidad está regulada al alza en las neuronas lesionadas del GRD, modulando la excitabilidad de dichas neuronas. El papel de la subunidad $\alpha 2\delta 1$ está claramente establecido en el dolor neuropático, sin embargo algunos estudios preclínicos han demostrado que la gabapentina inhibe también el dolor inflamatorio, aunque quizá se deba a otro mecanismo independiente del aumento de la expresión de la subunidad $\alpha 2\delta 1$, pues no se han visto cambios en su expresión en este tipo de dolor (35).

Recapitulando, una vez el nociceptor se activa, se inicia la transmisión del estímulo por la neurona periférica hasta llegar al asta dorsal de la médula espinal, donde hace sinapsis con las neuronas de segundo orden. Se produce una activación postsináptica gracias a la liberación de sustancias como el glutamato, que actúan sobre los receptores AMPA y NMDA. El bloqueo de los receptores AMPA produce un cese de la excitación aguda postsináptica, mientras que el bloqueo de los receptores NMDA parece no afectarla, pero en cambio resulta en una disminución en el aumento de respuestas de las neuronas espinales ante el estímulo repetitivo periférico (*wind up*) (36). Las neuronas del asta dorsal están continuamente bajo control inhibitorio, mediado por interneuronas GABAérgicas y glicinérgicas. A este nivel también se ha

visto que la microglía juega un papel regulador. La liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de esta, una vez activada, modula la transmisión neuronal postsináptica (27).

Una vez el estímulo pasa a las neuronas de segundo orden, tras haber sido sometido a complejos mecanismos moduladores, viaja por los axones de las NNSO que se proyectan a niveles superiores del sistema nervioso central, dando lugar a cinco haces diferentes: espinotalámico, espinoreticular, espinomesencefálico, cervicotalámico y espinohipotalámico. La mayoría de las fibras somatosensoriales, procedentes de la médula espinal y del complejo trigeminal terminan en la porción ventral posterior de las masas nucleares del tálamo. Las fibras procedentes de la cara y de la región oral lo hacen en la porción más medial: núcleo ventral posteromedial (VPM). La información del cuerpo y de las extremidades termina más lateral y dorsal: núcleo ventral posterolateral (VPL). Diferentes áreas cerebrales e incluso cerebelares (37), participan en la experiencia del dolor, a través de una red neuronal tan compleja que su discusión sobrepasa el objetivo del presente artículo.

PREVALENCIA DOLOR AGUDO

El estudio epidemiológico del dolor es complejo debido al carácter subjetivo del dolor mismo y a la falta de un sistema de medición específico. Existe una gran variabilidad en el diseño de los trabajos (incluyen distintos tipos de dolor, diferentes periodos y poblaciones de referencia dispares). Además, es difícil saber si se está valorando la incidencia o la prevalencia; si realmente los casos de dolor son casos agudos, casos nuevos, recurrentes o son casos de dolor prevalentes (38).

Llegar a definir la epidemiología real de dolor agudo en concreto es todavía más difícil dado que la mayoría de los estudios epidemiológicos en dolor se han realizado haciendo referencia a dolor en general o dolor crónico en particular (a destacar el estudio Pandhora [39] en nuestro territorio) o a dolor en situaciones específicas (dolor postoperatorio).

La prevalencia del dolor agudo proporciona una información muy útil tanto para los clínicos como para los gestores sanitarios sobre el cuidado del paciente. Es una base

sobre la que se puede desarrollar el análisis de los procesos asistenciales y de las estrategias para la mejora del control del dolor (40) dado que se puede utilizar como un indicador de existencia de patología, de gravedad, de pronóstico y de uso de los servicios de salud (41).

De los estudios epidemiológicos de dolor referidos a la población general en nuestro país, es decir, estudios que no estudian la epidemiología de dolor en cuanto a motivo de consulta o asistencia, sino a la presencia de dolor en la población, destacamos un estudio telefónico (42) publicado el año 2001, donde sus autores objetivaron que la frecuencia de dolor aumentaba con la edad llegando a afectar al 42,6 % de la población estudiada, con una prevalencia de dolor agudo del 46 %.

Si nos referimos, ya no a población general sino a pacientes, sería lógico esperar que la incidencia de dolor fuese más elevada. Para poder hacer esta valoración iremos analizando a lo largo de este apartado la epidemiología del dolor agudo en los distintos niveles asistenciales sanitarios.

En el ámbito de **atención primaria** parece claro, en general, que el dolor es uno de los motivos de consulta más frecuentes. En un estudio (42) realizado el año 2011 en una área de atención primaria se incluyeron 206 pacientes; el dolor fue motivo de consulta en el 39 % de los pacientes y, de estos, en el 78 % de los casos el dolor era agudo. A partir de estos datos vemos que la incidencia de dolor agudo en las consultas de atención primaria fue del 30,42 %.

En otro estudio realizado en Finlandia (43) en el año 2001 que incluyó 5.646 pacientes, el dolor se identificó como el motivo de consulta en el 40 % de los casos. La mitad de los diagnósticos se referían a dolor músculo-esquelético y en el 80 % de los paciente se trataba de dolor agudo. Como vemos, en este estudio con una "n" mucho más alta, se mantienen los porcentajes respecto al estudio español. En otra publicación italiana (44), donde se incluyeron 1.432 pacientes, las tasas de incidencia fueron similares.

No en todas las publicaciones las incidencias son similares, pero hay que tener en cuenta los diferentes criterios para considerar el dolor como agudo, como pasa en otra publicación (45) en la que la incidencia de dolor agudo solo era del 37 % de los pacientes con dolor; en este trabajo los autores solo consideraron como agudo el dolor, el que tenía una evolución inferior a un mes, este hecho explicaría la diferencia

en la incidencia.

A nivel hospitalario destacamos dos estudios. En un artículo de revisión (46) publicado recientemente encuentran que la prevalencia de dolor varía entre el 37 y el 84 %, y la prevalencia de dolor severo oscila entre el 9 y el 36 %. Los artículos revisados fueron de calidad variable y heterogénea, lo que resultó en un amplio rango de prevalencia del dolor. Se encontró una mayor prevalencia de dolor para los pacientes quirúrgicos en comparación con los pacientes médicos, aunque hasta el 55 % de los pacientes médicos dijeron que tenían dolor.

En otro estudio (47) se observa también una gran variabilidad en la prevalencia e intensidad del dolor entre diferentes hospitales españoles. En el momento de la entrevista, el 48,5 % de los pacientes tenía dolor, la mediana de la VAS era de 40 mm y la prevalencia de dolor durante las 24 h previas fue similar. Al ingreso, el 26,7 % de los pacientes tenían dolor, mientras que el 62 % manifestaron tener dolor en algún momento durante su estancia (el cual debe ser debido a las maniobras cruentas, invasivas de carácter terapéutico). El dolor, de nuevo, era superior en pacientes quirúrgicos respecto a médicos.

En otra publicación (48) del año 2010 la prevalencia global fue algo superior.

Con respecto a la prevalencia del dolor agudo en **las áreas de urgencias de los hospitales**, pocos estudios han evaluado la prevalencia del dolor en este departamento. En un estudio publicado el año 2015 (49) y referido en posteriores artículos (50) se llega a objetivar una incidencia del 78 %; otros estudios publicados demuestran la importancia del dolor agudo en las áreas de emergencias (51,52).

Si nos centramos en el **dolor agudo postoperatorio**, sabemos que es uno de los modelos de dolor agudo previsible más frecuentes. El dolor agudo postoperatorio es el conjunto de percepciones sensoriales, emocionales y mentales desagradables, asociadas a respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales, que han sido precipitadas como consecuencia del acto quirúrgico (53).

Más de 230 millones de personas se someten a cirugía cada año en todo el mundo y la cantidad aumenta cada año. En Europa se realizaron en 2009 más de 6.500 intervenciones quirúrgicas en régimen intrahospitalario por cada 100.000 personas. Una gran proporción de estos pacientes sigue sufriendo un dolor postoperatorio

intenso (54).

En la guía clínica de manejo de dolor agudo postoperatorio americana publicada el año 2016 (55) describen todavía una incidencia de más del 80 % en pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos, y en aproximadamente el 75 % de estos, el dolor es de intensidad moderada a grave. Por lo tanto, queda claro que es un modelo de dolor agudo previsible que no está tratado de manera satisfactoria.

Clásicamente se ha considerado que el tipo de intervención, la localización de la cirugía, la técnica y el grado de manipulación quirúrgica han sido los factores a los que siempre se les ha dado mayor importancia en relación con la intensidad y la duración del dolor postoperatorio. En un estudio (56) que se realizó en 12 hospitales españoles en un tipo de cirugía en concreto (cirugía abdominal), se evidenció una amplia variabilidad entre los diferentes hospitales. El porcentaje de pacientes con dolor severo, muy severo e insoportable, varió desde el 22 al 67 %, y la proporción de dolor moderado oscilaba entre el 51 y el 95 %.

El grupo de Sommer ha realizado un estudio epidemiológico (57) específico para poder describir factores de riesgo de dolor postoperatorio y, curiosamente, estos factores incluyen variables relacionadas con el paciente, no con la intervención. Concluyeron que los factores predictores más importantes eran el dolor preoperatorio, el dolor esperado, el miedo quirúrgico y el catastrofismo del dolor.

El hecho de que este tipo de dolor agudo sea una situación clínica que sabemos que provocará dolor agudo, haría pensar que se trata de manera adecuada, pero no es así. La evidencia sugiere que en menos de la mitad de los pacientes que se someten a cirugía se consigue un tratamiento efectivo del dolor. Uno de los últimos estudios epidemiológicos de dolor agudo postoperatorio publicados en esta misma revista en el año 2016 (58), evidencian que la incidencia de dolor agudo postoperatorio continúa siendo muy alta con índices un 88,2 % a las 24 horas en cirugía gastrointestinal, concluyendo que la EVA a las dos horas postintervención tiene un alto poder predictivo de los pacientes que presentarán dolor durante las primeras 24 horas.

Podemos concluir que el dolor agudo es un problema clínico frecuente. A pesar de su gran prevalencia no se trata de manera eficaz en un elevado número de pacientes. La consideración de agudo o crónico solo por criterio temporal no es del todo exacta,

dado que la fisiopatología es distinta. Probablemente estos mecanismos fisiopatológicos de cronificación conlleven en un futuro a una modificación en nuestras guías de tratamiento según tipo de dolor agudo y de su tendencia a la cronificación característica de grupos específicos de dolor o de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Year Nadal JL. Año global que concluye dedicado al dolor agudo. *Rev Cuba Anesthesiol Reanim* 2012;11(1):2-4.
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: International Association for the Study of Pain; 1994.
3. Ibarra E. Una nueva definición de dolor. Un imperativo de nuestros días. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;13(2):65-72.
4. AC Williams, KD Craig. Updating definition of pain. *Pain* 2016;157(11):2420-3.
5. Tesarz A, Eich W. A conceptual framework for "updating the definition of pain". *Pain* 2017;158(6):1177-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000878.
6. Alcock MM. Defining pain: past, present, and future. *Pain* 2017;158(4):761-2. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000828.
7. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician* 2014;17(5):447-57.
8. Wright A, Aydede M. A critical comments on Williams and Craig's recent proposal for revising the definition of pain. *Pain* 2017;158(2):362-3. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000765.
9. Whitburn LY, Jones LE, Davey MA, Small R. Supporting the updated definition of pain. But what about labour pain? *Pain* 2017;158(5):990-1. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000841.
10. Richard Chapman C, Vierck CJ. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *The Journal of*

Pain 2017;18(4):359.e1-359.e38. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.11.004.

11. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25(1):9-18.
12. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 2010;105(Suppl 1):i69-i85. DOI: 10.1093/bja/aeq323.
13. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996;384(6607):360-4.
14. Chiechio S, Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors and the control of chronic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12(1):28-34. DOI: 10.1016/j.coph.2011.10.010.
15. Lin YT, Ro LS, Wang HL, Chen JC. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study. *J Neuroinflammation* 2011;30;8:126. DOI: 10.1186/1742-2094-8-126.
16. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: Reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain* 2008;9(2):122-45.
17. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139(2):267-84. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
18. Wang J, Ren Y, Zou X, Fang L, Willis WD, Lin Q. Sympathetic influence on capsaicin-evoked enhancement of dorsal root reflexes in rats. *J Neurophysiol* 2004;92(4):2017-26.
19. Gould HJ 3rd, Gould TN, England JD, Paul D, Liu ZP, Levinson SR. A possible role for nerve growth factor in the augmentation of sodium channels in models of chronic pain. *Brain Res* 2000;854(1-2):19-29.
20. Siniscalco D, Giordano C, Rossi F, Maione S, de Novellis V. Role of neurotrophins in neuropathic pain. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(4):523-9. DOI: 10.2174/157015911798376208.
21. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activitydependent plasticity in pain modulatory circuitry: Role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 2007;35(3):224-35.

22. Hamza M, Wang XM, Adam A, Brahim JS, Rowan JS, Carmona GN, et al. Kinin B1 receptors contributes to acute pain following minor surgery in humans. *Mol Pain* 2010;6:12. DOI: 10.1186/1744-8069-6-12.
23. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:2-31.
24. Osikowicz M, Mika J, Przewlocka B. The glutamatergic system as a target for neuropathic pain relief. *Exp Physiol* 2013;98(2):372-84. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.069922.
25. Woda A, Blanc O, Voisin DL, Coste J, Molat JL, Luccarini P. Bidirectional modulation of windup by NMDA receptors in the rat spinal trigeminal nucleus. *Eur J Neurosci* 2004;19(8):2009-16.
26. Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992;356(6369):521-3.
27. Xu Q, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(4):400-7. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32834871df.
28. Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber WL, Zeilhofer HU. PGE(2) selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci* 2002;5(1):34-40.
29. von Banchet GS, Boettger MK, Fischer N, Gajda M, Bräuer R, Schaible HG. Experimental arthritis causes tumor necrosis factor-alpha-dependent infiltration of macrophages into rat dorsal root ganglia which correlates with pain-related behavior. *Pain* 2009;145(1-2):151-9. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.002.
30. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(10):578-82. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.181.
31. Junger H, Sorkin LS. Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNFalpha. *Pain* 2000;85(1-2):145-51.
32. Sommer C, Lindenlaub T, Teuteberg P, Schäfers M, Hartung T, Toyka KV. Anti-TNF-neutralizing antibodies reduce pain-related behavior in two different mouse models of painful mononeuropathy. *Brain Res* 2001;913(1):86-9.

33. Cohen SP, Bogduk N, Dragovich A, Buckenmaier CC 3rd, Griffith S, Kurihara C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, doseresponse, and preclinical safety study of transforaminal epidural etanercept for the treatment of sciatica. *Anesthesiology* 2009;110(5):1116-26. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181a05aa0.
34. Gould HJ 3rd, England JD, Soignier RD, Nolan P, Minor LD, Liu ZP, et al. Ibuprofen blocks changes in Na v 1.7 and 1.8 sodium channels associated with complete Freund's adjuvant-induced inflammation in rat. *J Pain* 2004;5(5):270-80.
35. Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, Kim DS, Figueroa KW, Chung JM, et al. Injury discharges regulate calcium channel alpha-2-delta-1 subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain* 2008;139(2):358-66. DOI: 10.1016/j.pain.2008.05.004.
36. Liu XJ, Salter MW. Glutamate receptor phosphorylation and trafficking in pain plasticity in spinal cord dorsal horn. *Eur J Neurosci* 2010;32(2):278-89. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07351.x.
37. Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev* 2010;65(1):14-27. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.05.005.
38. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc* 2015;90(1):139-47. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.09.010.
39. Montero A, Samper D, Vidal J, Rodríguez MJ, Jiménez L. Study to evaluate the profile of patients attending pain units in Spanish hospitals for the first time (PANDHORA study). *Pain Management* 2012;2(3):209-17. DOI: 10.2217/pmt.12.19.
40. Sawyer J, Haslam L, Daines P, Stilos K. Pain prevalence study in a large Canadian teaching hospital. Round 2: lessons learned? *Pain Manag Nurs* 2010;11(1):45-55. DOI: 10.1016/j.pmn.2009.01.002.
41. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):403-25.
42. Català E, Reig E, Artes M, Aliaga L, López JS. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain* 2002;6(2):133-40.

43. Mantyselka P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001;89(2-3):175-80.
44. Calsina-Berna A, Moreno Millán N, González Barboteo J, Solsona Díaz L, Porta Sales J. Prevalencia de dolor como motivo de consulta y su influencia en el sueño: experiencia en un centro de atención primaria. *Aten Primaria* 2011;43(11):568-76.
45. Hasselström J, Liu-Palmgren J, Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain* 2002;6(5):375-85.
46. Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs* 2016;25(5-6):583-98. DOI: 10.1111/jocn.13094.
47. Vallano A, Malouf J, Payrulet P, Baños JE; Catalan Research Group for Studying Pain in Hospital. Prevalence of pain in adults admitted to Catalan hospitals: a cross-sectional study. *Eur J Pain* 2006;10(8):721-31.
48. Sawyer J, Haslam L, Daines P, Stilos K. Pain prevalence study in a large Canadian teaching hospital. Round 2: lessons learned? *Pain Manag Nurs* 2010;11(1):45-55. DOI: 10.1016/j.pmn.2009.01.002.
49. Body R, Kaide E, Kendal S, et al. Not all suffering is pain: sources of patients' suffering in the emergency department call for improvements in communication from practitioners. *Emerg Med J* 2015;32(1):15-20. DOI: 10.1136/emered-2013-202860.
50. Samcam I, Papa L. Acute Pain Management in the Emergency Department. <http://dx.doi.org/10.5772/62861>.
51. Friesgaard, Paltved, Nikolajsen L. Acute pain in the emergency department: Effect of an educational intervention. *Scand J Pain* 2017;15:8-13. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.11.004.
52. Cordell WH, Keene KK, Biles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med* 2002;20(3):165-9.
53. Merskey H, Bogduk M (eds). Classification of Chronic Pain IASP Task Force on

taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994. p. 209-14.

54. Mesas Idáñez A. Guía de Práctica Clínica para el Control del Dolor Postoperatorio y Evaluación de la Analgesia Postoperatoria. Programa de Doctorado en Cirugía del Departamento de cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
55. Chou R, Gordon DB, de León-Casasola O, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17(2):131-57. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
56. Vallano A, Aguilera C, Arnau JM, Banos JE, Laporte JR. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(6):667-73.
57. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin J Pain* 2010;26(2):87-94. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181b43d68.
58. Méndez Prieto ML, Orejas Carbonell B, Peix Soriano N, Herrero Nogues S. Prevalencia del dolor agudo postoperatorio en un servicio de cirugía gastro-intestinal y satisfacción del paciente. *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(5):222-8. DOI: 10.20986/resed.2016.3434/2016.