

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN PODOLOGÍA**



**Dolor Crónico Postoperatorio en Cirugía Podológica**

AUTOR: Vanbellingen Natacha Christelle

Nº expediente: 542

TUTOR: Elvira de la Peña García

Departamento de Fisiología

Curso académico 2016 - 2017

Convocatoria de Junio

## INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. HIPÓTESIS .....	4
2.1 OBJETIVOS .....	4
3. INTRODUCCIÓN .....	5
3.1 EL SISTEMA NOCICEPTIVO. UNA VISIÓN GENERAL .....	5
3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS NOCICEPTORES .....	6
3.3. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.....	7
3.4 VIAS ASCENDENTES .....	8
3.5. SENSIBILIZACIÓN.....	9
3.6 SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA .....	10
3.7 SENSIBILIZACIÓN CENTRAL.....	11
3.8 MODULACIÓN DE LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA EN EL SNC .....	14
3.9 MODULACIÓN INHIBITORIA DE LA NOCICEPCIÓN .....	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	16
5. RESULTADOS .....	18
5.1 ACLARACIÓN DEL TÉRMINO DOLOR CRÓNICO POSTOPERATORIO....	18
5.2 INCIDENCIA DEL DCPO EN CIRUGÍA PODOLÓGICA.....	18
5.3 DESCRIPCIÓN DE LOS MECANISMOS DE DESARROLLO DE DCPO .....	19
5.4 FACTORES DE RIESGO.....	21
5.5 DIFERENTES ESTRATEGIAS PREVENTIVAS.....	23
5.6 REDUCCIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA DEBIDA A LA INFLAMACIÓN .....	24
5.7 REDUCCIÓN DE LA HIPERALGESIA SECUNDARIA POR SENSIBILIZACIÓN CENTRAL.....	26
5.8 OTROS TRATAMIENTOS PARA PREVENIR EL DCPO .....	28
6. DISCUSIÓN .....	29
7. CONCLUSIONES .....	32

8. ANEXOS.....	33
8.1 ABREVIATURAS.....	33
9. AGRADECIMIENTOS.....	34
10. BIBLIOGRAFÍA.....	34

## 1. RESUMEN

Toda intervención quirúrgica se asocia a un dolor agudo postoperatorio cuya intensidad va disminuyendo durante los primeros días y semanas, paralelamente al proceso de reparación tisular. Sin embargo, en ocasiones dicho dolor perdura más tiempo de lo razonable desarrollándose Dolor Crónico Postoperatorio. Dada la existencia de la figura del Cirujano Podológico, y que durante la formación de grado no da tiempo a profundizar en la epidemiología, bases fisiopatológicas, farmacología y tratamientos para prevenir o eliminar el dolor postoperatorio, el presente estudio pretende describir, de forma sencilla y útil para el podólogo, este fenómeno, y recopilar la información disponible relativa a estrategias contra este tipo de dolor. Para ello, se ha realizado una introducción necesaria sobre la fisiología sensorial del dolor para seguir abordando los aspectos mencionados. Se ha obtenido la información de libros y revistas de investigación especializada en el campo. En relación a la agresión quirúrgica, el dolor que aparece se asocia a diferentes mecanismos de sensibilización periférica y central por lo que los tratamientos farmacológicos abordan ambos campos de actuación. Este dolor aparece en una gran proporción de pacientes por lo que se habla incluso de epidemia. Sin embargo a nivel podológico no hay suficientes estudios y con éste se pretende despertar en los podólogos el interés de este creciente problema epidémico y proporcionar la información para poder aplicar estrategias de prevención.

## **ABSTRACT**

All surgical intervention is associated with an acute postoperative pain whose intensity decreases during the first days and weeks, parallel to the process of tissue repair. However, it is sometimes called pain lasting longer than reasonably developing Chronic Postoperative Pain. Given the existence of the figure of the Podological surgeon, and that during the formation of degree there is no time to delve into the epidemiology, physiological bases, pathophysiology, pharmacology and treatments to prevent or eliminate postoperative pain, this study refers, in a way simple and useful for the podiatrist, this phenomenon, and gather available information regarding strategies against this type of pain. For this, an introduction has been made on the sensorial physiology of pain to continue to address the results. Information has been obtained from specialized research books and journals in the field. In relation to surgical aggression, the pain that appears is associated with different mechanisms of peripheral and central sensitization, which is why pharmacological treatments address both fields of action. This pain appears in a large number of patients so it is also spoken of epidemic. However, a level of study not possible with studies and with this study is intended to awaken in the objectives of this problem increasing problem and provide the information to be able to apply.

## **2. HIPÓTESIS**

La cirugía podológica produce dolor, en ocasiones crónico, pero es posible prevenirlo y aliviarlo. El podólogo necesita formación al respecto.

### **2.1 OBJETIVOS**

Realizar una revisión de la información de la que se dispone relacionada con DCPO desde una perspectiva Podológica y de fácil manejo para el Podólogo, así como despertar el interés por este tema y de esta manera poder aplicar estrategias preventivas.

Los objetivos específicos son:

- Aclarar qué se entiende por DCPO
- Estimar la incidencia de DCPO en Cirugía Podológica
- Identificar los factores de riesgo para desarrollar DCPO
- Nombrar las diferentes estrategias preventivas

### **3. INTRODUCCIÓN**

La IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) describe el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión” 1.

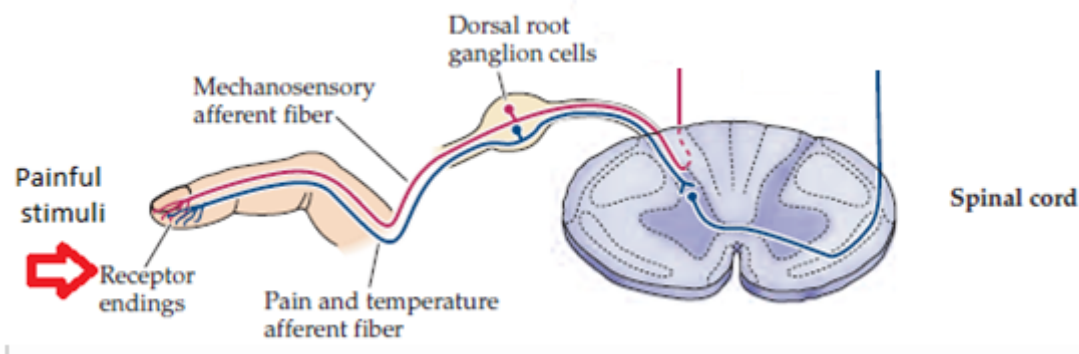
Con esta definición podemos destacar dos aspectos clave: en primer lugar, que el dolor no es únicamente una experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que además incluye componentes emocionales y subjetivos propios de cada paciente; y en segundo lugar que el dolor puede estar causado sin una causa somática que lo justifique.

#### **3.1 EL SISTEMA NOCICEPTIVO. UNA VISIÓN GENERAL**

Los nociceptores son terminaciones nerviosas que responden a estímulos dolorosos. Estos nacen de los somas neuronales alojados en los ganglios de la raíz dorsal y envían una prolongación axónica a la periferia, recogiendo la información, y otra a la médula espinal o el tronco encefálico (SNC), centros de integración de la información. Se encuentran en todos los tejidos, excepto el cerebro.

Los nociceptores son capaces de activarse frente a estímulos de una intensidad alta mientras que no responden a estímulos de intensidad baja. Por estímulos se entienden, estímulos mecánicos, térmicos y sustancias químicas

endógenas o exógenas. Los nociceptores convierten este tipo de señales en señales eléctricas (potenciales de acción) las cuales son transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC <sup>2</sup>.



**Figura 1.** Descripción de la vía nociceptiva. Adaptada del capítulo 3. Neurosciences. Dale Purves. 2008; 3ª edición. Panamericana.

### 3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS NOCICEPTORES

Según el tejido donde se encuentran:

- Nociceptores cutáneos: Se activan sólo ante estímulos intensos ya que presentan un alto umbral de estimulación. Existen dos tipos:
  - Nociceptores A- $\delta$  Son fibras mielínicas con velocidades de conducción rápida (20m/s) y son responsables del llamado “primer dolor” o dolor agudo (Figura 2).
  - Nociceptores C amielínicos, con velocidades de conducción lenta (2m/s). Responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas del daño tisular. Conocidas como “segundo dolor” y son responsables del dolor constante (Figura 2).
- Nociceptores músculo articulares: En el músculo y articulaciones, los nociceptores A- $\delta$  responden a contracciones mantenidas del músculo, y los de tipo C, responden a la presión, calor, e isquemia muscular. En las

articulaciones, las terminaciones nerviosas de los nociceptores alcanzan la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no el cartílago.

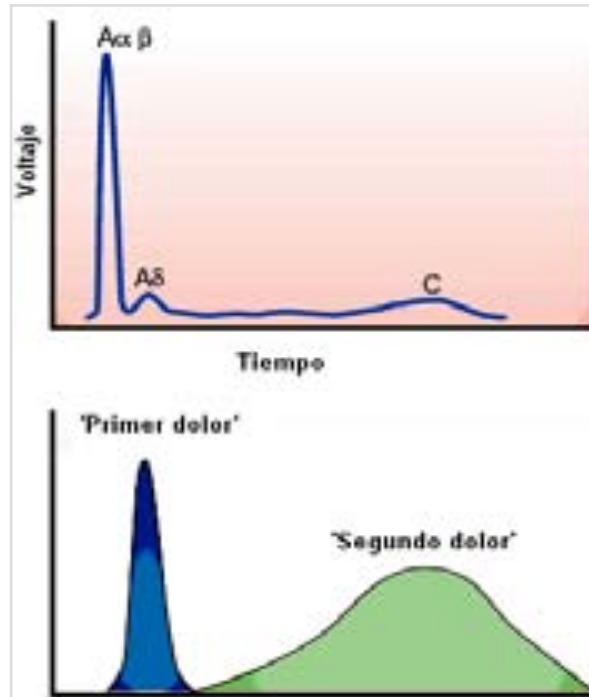
- Nociceptores viscerales: La mayor parte son fibras C amielínicas.

### 3.3. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Según experimentos realizados en humanos voluntarios, a los que se les estimulaba diferentes tipos de nociceptores y describían su percepción del dolor, el dolor puede ser clasificado como (Figura 2):

- Dolor agudo o “primer dolor”: conducido por fibras A- $\delta$  por lo que la percepción es muy rápida desde que se produce el estímulo.
- Dolor lento o “dolor secundario”: propagado a través de fibras C amielínicas, por lo que la percepción es más lenta y en él se engloba el dolor crónico.

El **dolor crónico** es aquel que persiste en ausencia de lesión y no posee una función protectora, por lo que se puede considerar como una enfermedad en sí. Melzack y Wall <sup>3</sup> demostraron que la estimulación repetida de las fibras C resulta en la acumulación progresiva de la respuesta eléctrica en el SNC. Esta es la razón por la que el dolor puede continuar mucho tiempo después del tiempo de recuperación esperado para una lesión.

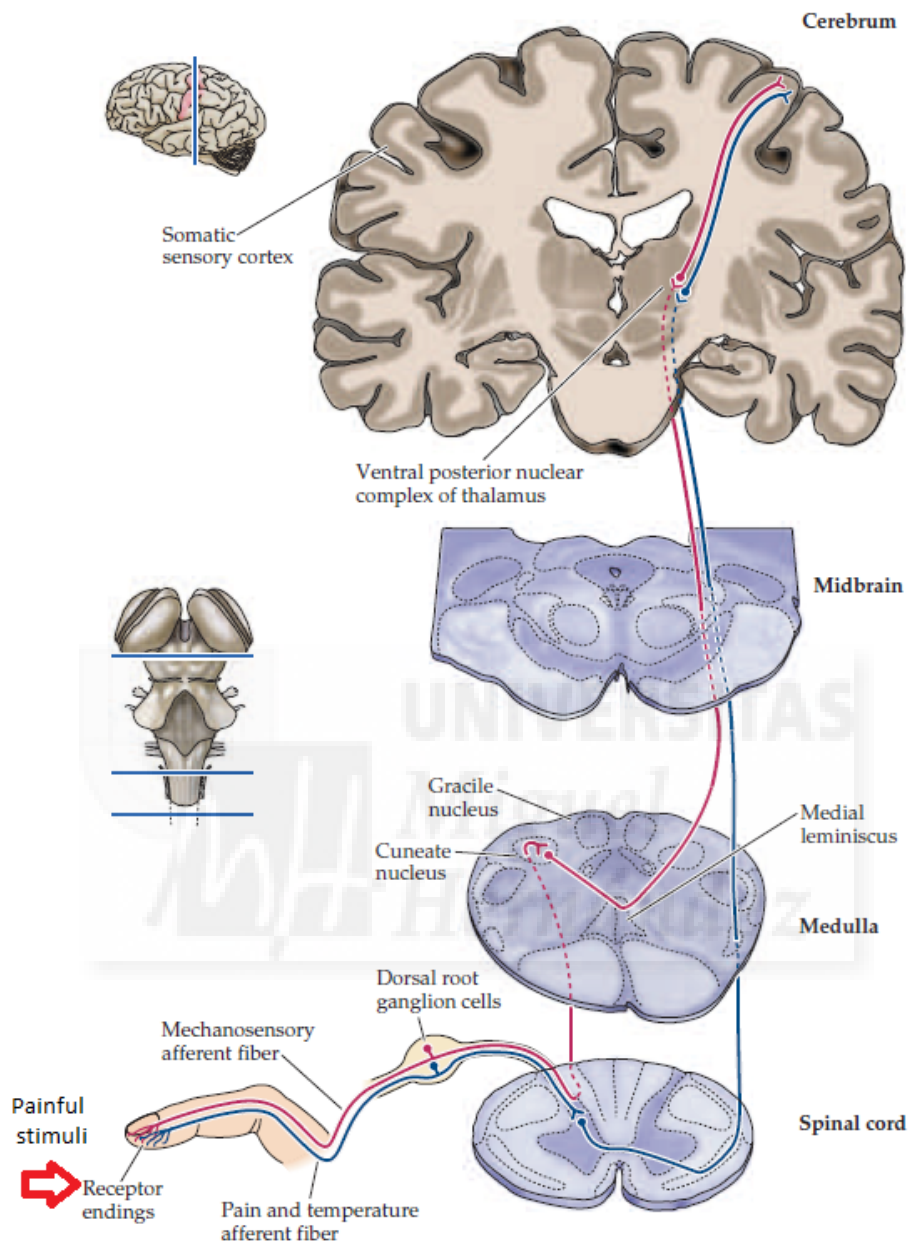


**Figura 2.** Relación entre el tamaño de la fibra aferente primaria (FAP) y la velocidad de conducción. Aparición del primer (A $\delta$ ) y segundo dolor (fibras C). Las fibras A $\beta$  participarán en la transmisión nociceptiva en condiciones patológicas (Modificado de Julius D y Basbaum AI, 2001).

### 3.4 VIAS ASCENDENTES

Los impulsos dolorosos viajan al asta dorsal de la médula espinal, donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden. Una proporción de las neuronas de segundo orden están implicadas en los reflejos motores nociceptores. Otras neuronas de la médula espinal tienen axones ascendentes y proyectan a centros supraespinales, bulbares y talámicos donde hacen sinapsis con neuronas de tercer orden. La mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas ascendentes.





**Figura 3.** Vías ascendentes del dolor. Los axones de las neuronas de las neuronas de segundo orden decusan a la zona contralateral de la médula espinal formando los tractos ascendentes que proyectan al tálamo, la formación reticular y el mesencéfalo. Las neuronas del tálamo proyectan al córtex cerebral, región implicada en la percepción del dolor. Adaptada del capítulo 3. Purves D. Neurociencias. Dale Purves. 3<sup>o</sup> edición. Panamericana; 2008.

### 3.5. SENSIBILIZACIÓN

La cirugía actúa como un estímulo doloroso, intenso y repetido e induce una sensibilización periférica y central. La cirugía produce alteraciones en los nociceptores y pueden alterar el procesamiento nociceptivo <sup>4</sup>.

### 3.6 SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA

El estímulo o lesión dolorosa libera sustancias que estimulan las fibras sensoriales primarias periféricas, entre ellas:

- Iones (H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>)
- Aminas (Serotonina, Noradrenalina e Histamina)
- Citocinas
- Pépticos (sustancia P, CGRP)
- Eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos)
- Cininas

Según el tipo de receptor donde actúen producirá un efecto excitador, inhibitor o de modificación de la expresión genética, actúan como sustancias neuromoduladoras. La excitación, sensibilización o desensibilización de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal, la mayoría de los cuales producen un aumento de calcio intracelular e inducen la despolarización de las neuronas sensoriales de segundo orden, transmitiéndose la información hacia los centros superiores (figura 4).

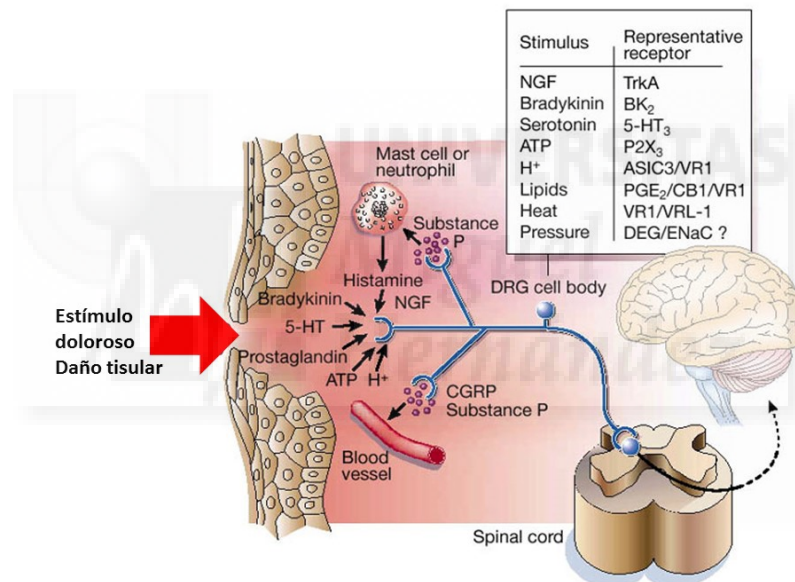
Se pueden presentar dos situaciones:

- la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente
- la estimulación nociceptiva en presencia de una lesión inflamatoria, la cual induce liberación de mediadores y es característica de procesos lesivos

duraderos. En este caso, observamos fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica que modifican el estado basal del nociceptor.

Además, estos neuromoduladores inducen vasodilatación, extravasación del plasma, atracción de macrófagos, desgranulación de mastocitos, etc. Esta inflamación se llama inflamación neurogénica <sup>3</sup>. En una segunda fase se crean nuevos canales y receptores en la neurona de primer orden a través de cambios transcripciones, como el canal TRPV1.

Además, otros estudios han demostrado un aumento del factor de crecimiento neuronal (NGF) <sup>5,6</sup> en la región que rodea la incisión <sup>7</sup>.



**Figura 4.** Esquema de los eventos inducidos por la lesión tisular. Sensibilización periférica.

PG: prostaglandinas; 5HT: serotonina; BK: bradiquinina; NGF: Factor de crecimiento neuronal; CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina; SP: Sustancia P. (Modificada de Julius y Basbaum, 2001).

### 3.7 SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

En función de los mecanismos fisiopatológicos, el **dolor neuropático** es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información

nociceptiva a nivel del SN. La idea de que el sistema nociceptivo activado por lesiones periféricas pueda alterar las funciones del SNC se debe a la demostración científica de los estudios de Woolf y Cols, <sup>4,8</sup> quienes evidenciaron un aumento sostenido de la excitabilidad central tras la estimulación periférica.

En una primera fase la llegada de estímulos dolorosos intensos y factores humerales liberados en el foco inflamatorio a la médula espinal provoca una hiperexcitabilidad de las neuronas aferentes, que puede dar lugar a una respuesta exagerada ante estímulos normales. Se produce una activación intracelular de las neuronas de la médula espinal que altera determinadas proteínas y con ello aumenta el intercambio iónico en la membrana neuronal que amplifica la señal dolorosa (plasticidad sináptica). En modelos animales donde se les somete a dolor crónico y tras analizar el asta dorsal por microscopía, se ha observado también un aumento de los campos receptivos neuronales. Es decir, las neuronas de la médula espinal se han vuelto “hipervigilantes”.

En una segunda fase, si la estimulación se mantiene durante horas se producen alteraciones en la expresión genética de las neuronas aferentes y de la médula espinal que generan un aumento en la liberación y acción de neurotransmisores excitatorios (NMDA) y una reducción en los neurotransmisores inhibitorios. La hiperalgesia secundaria en tejidos alejados de la lesión pone en evidencia el desarrollo de cambios en el SNC (sensibilización central).

La percepción del dolor crónico está asociada a cambios estructurales, funcionales, o genéticos expresados tanto en la neuronas aferentes primarias como secundarias y terciarias. (Figura 3). Los cambios conocidos cuyos mecanismos moleculares y biofísicos participan en este fenómeno son <sup>9</sup>:

1- Hiperexpresión de ciertos genes que incrementan la síntesis de receptores y canales nociceptivos, generando una disminución del umbral de estimulación.

Estas neuronas juegan un papel relevante en el mantenimiento de los estados dolorosos en el dolor neuropático y en el dolor crónico.

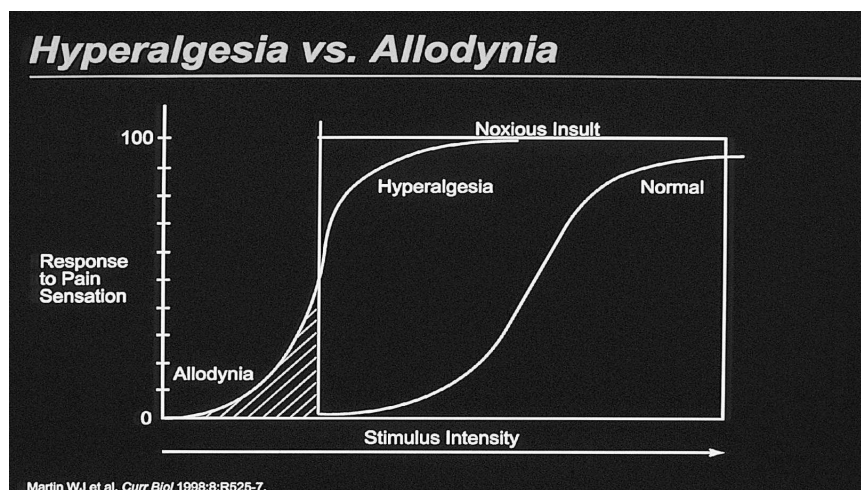
2- Cambio en el fenotipo de las fibras aferentes primarias: Las fibras gruesas A $\beta$ , comienzan a expresar sustancias excitatorias en el asta dorsal medular ante estímulos de baja intensidad, produciendo una hiperexcitabilidad ante estímulos dolorosos.

3- Fenómeno de arborización de las fibras A: Es uno de los mecanismos más influyentes en la aparición del fenómeno conocido como alodinia, <sup>3,9,10,11,12,13,14,15,16</sup> . Las fibras A $\beta$  se activarán con gran facilidad e incluso en ausencia de estímulo doloroso. El aumento de dichas fibras y su hipersensibilidad, puede favorecer un estado de hiperexcitabilidad central.

Por lo tanto, desde un punto de vista clínico, una lesión periférica induce cambios en el procesamiento nociceptivo que puede desencadenar:

- una reducción del umbral del dolor (**alodinia**)
- una respuesta exagerada al estímulo nocivo (**hiperalgesia**) <sup>2,9,10,11,13,14,15,16</sup>
- una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (**dolor referido**) <sup>2,3,9,14</sup>
- un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación (**dolor persistente**) <sup>9,12</sup>

Dichos cambios en la percepción dolorosa se deben a cambios morfológicos y funcionales derivados de la existencia de la *neuroplasticidad*.



**Figura 5 .** Sensibilización del sistema nervioso. La curva “normal” representa la respuesta de dolor normal al estímulo. Tras el daño nervioso se produce un desplazamiento de la curva a la izquierda, de forma que los estímulos de menor intensidad ocasionan respuesta al dolor e incluso estímulos inocuos provocan dolor (alodinia). Martin WJ et al. 1998.

### 3.8 MODULACIÓN DE LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA EN EL SNC

La información nociceptiva que alcanza la médula espinal también sufre una modulación inhibitoria mediante circuitos intrínsecos espinales y vías descendentes (Figura 6). Después, la información ya procesada, alcanza centros superiores donde induce respuestas motoras, vegetativas y emocionales, y además se hace consciente (aparece el dolor) cuando llega a la corteza cerebral <sup>2</sup>.

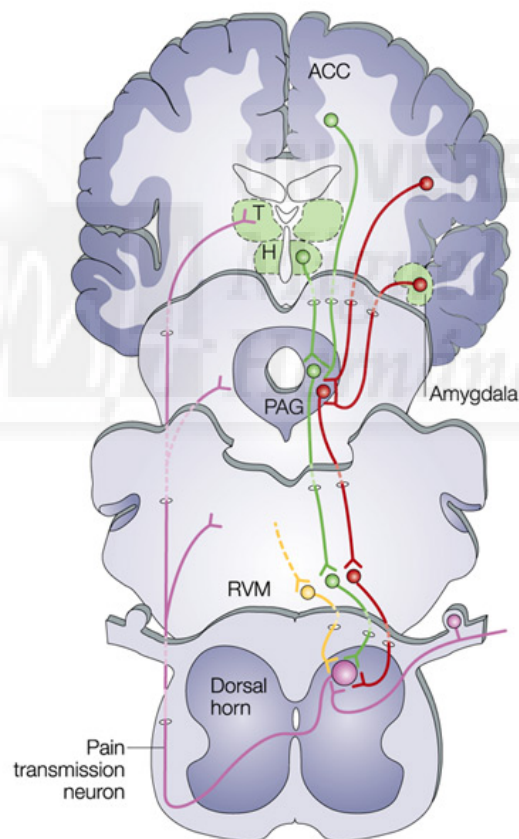
Los centros de modulación supraespinal, están mal estudiados y se desconoce mucho a cerca de su funcionamiento inhibitorio.

### 3.9 MODULACIÓN INHIBITORIA DE LA NOCICEPCIÓN

Los estímulos nociceptivos activan a la vez mecanismos encargados de la modulación inhibitoria a nivel periférico, espinal y supraespinal. La inhibición descendente es parte de un sistema antinociceptivo intrínseco <sup>3</sup> y los sistemas inhibitorios mejor conocidos son:

- el opioide
- el gabaérgico
- el colinérgico
- el alfa-adrenérgico

Tiene especial relevancia el sistema opioide endógeno, que está ampliamente distribuido por el organismo y es uno de los sistemas moduladores más importantes de la nocicepción a nivel periférico y central.



Nature Reviews | Neuroscience

**Figura 6.** Vías descendentes que participan en la modulación nociceptiva. El córtex cingulado anterior (CCA), el tálamo/hipotálamo (T, H) y la amígdala, proyectan a la sustancia gris periacueductal (SGPA). Ésta a su vez, envía proyecciones a la médula rostro-ventro-medial (MRV) y/o directamente al asta dorsal de la médula espinal (ADME), donde puede ejercer una

modulación inhibitoria (verde) o excitatoria (rojo). En amarillo, se representan las vías descendentes serotoninérgicas. (Modificado de Fields H., 2004).

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para empezar a trabajar inicialmente nos hemos documentado sobre cuestiones básicas utilizando libros de texto y también libros especializados, de los que se ha extraído la información relacionada con el sistema nervioso en general y la fisiología del dolor en particular <sup>2,17</sup>.

Por otro lado, en este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en PubMed hasta la fecha 2017. PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE, que recoge las referencias bibliográficas de investigación en biomedicina publicadas desde 1966, actualmente recoge 24.000.000 citas bibliográficas médicas. Esta base de datos está producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos.

Al iniciar el trabajo se ha utilizado varios motores de búsqueda como Cochrane, Lilacs y PubMed, si bien finalmente todas las referencias relacionadas con revistas incluidas en este trabajo aparecen en PubMed, mientras que con los otros motores de búsqueda no parecen todas. La búsqueda final incluye las referencias en las que las palabras clave fueron introducidas en inglés por ser la lengua vehicular en el campo científico.

La búsqueda final incluye las referencias en las que las palabras clave fueron introducidas en inglés por ser la lengua vehicular en el campo científico

Las palabras clave utilizadas para esta recerca han sido: “Pain, Postoperative”, “Foot Deformities”, “Chronic Pain”, “Prevention”, “Chronic postsurgical pain”, “surgical injury peripheral”, “central sensitization”.

En la bibliografía se incluye un trabajo en Español y tres en Francés a los se llegó por que fueron citados con las palabras indicadas.

### 4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN



Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- Se ha aceptado cualquier tipo de diseño de artículo libre de pago, o de pago pedidos directamente al tutor del TFG.
- Artículos que puedan ser de interés para el objetivo de este trabajo

Se han excluido artículos que:

- Hacen referencia exclusivamente a técnicas quirúrgicas o aspectos psicológicos
- Artículos que no responden a ninguno de los objetivos.
- Ausencia de resumen o artículo no disponible.

Se han realizado varias búsquedas bibliográficas con el fin de alcanzar nuestros objetivos:

- 1º Búsqueda para responder al objetivo “Aclarar qué se entiende por Dolor Crónico Postoperatorio”, y con palabras descritas por MeSH, sin filtros: “Pain, Postoperative” AND “Foot Deformities”. Resultados: 52. Excluidos: 51. Incluidos: 1 artículo
- 2º Búsqueda para el resto de nuestros objetivos con filtro 10 años y palabras descritas por MeSH: “Pain, Postoperative” AND “Chronic Pain”. Resultados: 438. Excluidos: 413 Incluidos: 25
- 3º Búsqueda para ampliar información: “surgical injury peripheral” AND “central sensitization”. Resultados: 18. Excluidos: 15. Incluidos: 3.

Por otra parte, hemos tenido la oportunidad de reunirnos con la Dra. Clara Faura, experta en farmacología clínica y terapéutica, farmacóloga e investigadora en el campo del dolor, en el Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández. Me ha facilitado dos artículos de interés para esta investigación (una revisión <sup>3</sup> y un artículo original <sup>6</sup>).

En total se han incluido: 29 artículos que aparecen referenciados en la bibliografía.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 ACLARACIÓN DEL TÉRMINO DOLOR CRÓNICO POSTOPERATORIO

Hoy en día, a la vista de los trabajos revisados <sup>8,10,11,12,14,16,18, 19,20,21,22,23</sup>, se entiende por DCPO aquel dolor que cumpla los siguientes criterios.

- Dolor persistente de > 3 meses posterior a la cirugía
- Dolor no presente previamente a la cirugía, o con características diferentes y/o intensidad aumentada al existente previamente a la cirugía.
- El dolor es una continuación del dolor postoperatorio agudo o se desarrolla después de un periodo asintomático.
- Dolor localizado en el área quirúrgica o en un área referida.
- Exclusión de otras posibles causas de dolor (ej. infección, malignidad continua en la cirugía del cáncer).

### 5.2 INCIDENCIA DEL DCPO EN CIRUGÍA PODOLÓGICA

La incidencia aproximada de DCPO después de ciertos procedimientos se ha expuesto en la Tabla 1. Los datos muestran que la incidencia a 1 año es altamente variable y específica de la cirugía, oscilando entre un 10-50% después de una mastectomía, 10-35% en artroplastia de rodilla, y entre 50-85% en amputación. El seguimiento más allá de la marca de 1 año no es común.

Sólo se ha encontrado un estudio epidemiológico en cirugía del pie <sup>22</sup>. En este estudio prospectivo, el 21% de 260 pacientes informaron DCPO en reposo y

43% durante la marcha un año después de la cirugía de pie. También se ha observado que el 3% presentaban dolor neuropático. Por último, la frecuencia de DCOP después de 1 año no fue menor en el subgrupo de pacientes cuyo procedimiento quirúrgico se limitó al hallux o dedos de los pies menores (excepto la cirugía en un solo dedo menor).

Tabla 1. Estimación de la Incidencia del DCPO

TIPO DE CIRUGÍA	%
Mastectomía <sup>8,10,11,23,24,25</sup>	10-50
Artroplastia de rodilla <sup>21,23</sup>	10-35
Toracotomía <sup>8,10,11,12,13,23,25,26</sup>	5-65
Cesárea <sup>8,10,11,12,23</sup>	6-30
Amputación <sup>8,10,11,12,25,26</sup>	50-85
Hernia inguinal <sup>8,10,11,12,23</sup>	5-35

### 5.3 DESCRIPCIÓN DE LOS MECANISMOS DE DESARROLLO DE DCPO

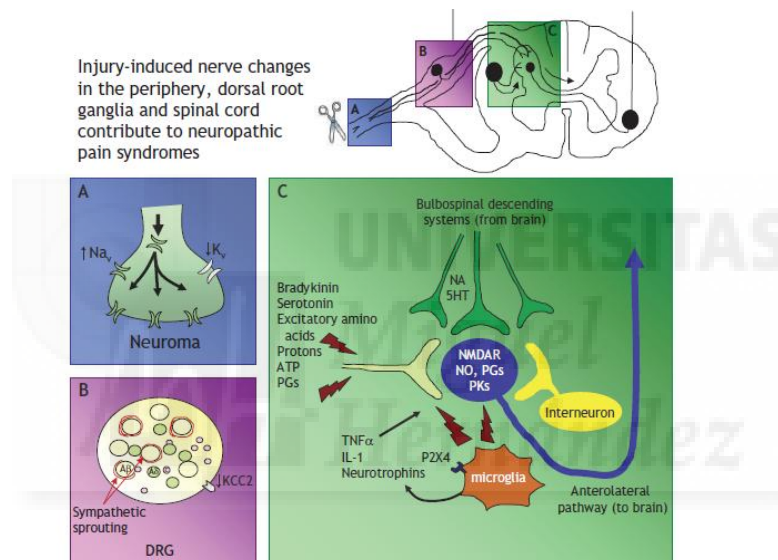
Los mecanismos de desarrollo de DCPO hasta ahora aceptados se esquematizan en la figura 7. El DCPO se manifiesta en la mayoría de los casos como un dolor neuropático <sup>4,7,8,10,11,13,14,15,12,23,25,27,29</sup>. Por ello se piensa que la principal causa de DCPO es la lesión neuronal periférica, la cual genera una respuesta inflamatoria robusta y la consiguiente sensibilización de los nociceptores <sup>4</sup>.

Durante la cirugía se produce una estimulación directa de las terminaciones nociceptivas debido a:

- estímulos intensos
- la inflamación tras la lesión tisular

- lesión neuronal

Según describen en su trabajo Richebe P y cols. , aparecen cambios transcripcionales en algunos genes de las neuronas sensitivas y se modifica la liberación de algunos mediadores postsinápticos principalmente excitadores. A nivel central, se produce una modificación de la actividad de receptores pre y postsinápticos como los receptores de tipo AMPA y NMDA. Todo ello genera una hiperexcitabilidad neuronal. Si esta se mantiene, esta plasticidad neuronal generará cambios funcionales y estructurales de las neuronas pudiendo provocar DCPO <sup>19</sup>.



**Figura 7.** Dolor neuropático tras lesión nerviosa. A- Aumento de la transcripción y transporte axonal de canales de sodio en el lugar del daño nervioso y disminución de los canales de potasio. La alteración en la expresión de canales iónicos da lugar a una hiperexcitabilidad neuronal y a la generación de potenciales de acción ectópicos, que se traducen en dolor espontáneo y paroxístico. B- A nivel del soma de las neuronas aferentes del ganglio de la raíz dorsal existe un aumento de fibras simpáticas que produce un mantenimiento del dolor. C- La lesión de un nervio periférico provoca numerosos cambios en la transcripción de genes y la activación de varias proteínas y quinasas, incluyendo un aumento de la actividad de los receptores NMDA. Tomado de Wildgaard K et al.

El daño nervioso <sup>4,5,8,10,11,12,13,16,25,28</sup>, asociado o no a los fenómenos inflamatorios, da lugar a una sensibilización periférica, dando lugar a cambios

en las propiedades de la membrana, generando potenciales de acción en ausencia de estímulos en el lugar de la lesión, así como a nivel proximal de la misma. Esta actividad ectópica es la responsable en la mayoría de los casos de las parestesias, disestesias y dolor episódico o continuo.

Los fenómenos de sensibilización periférica junto con la aparición de actividad ectópica <sup>15,16,30</sup>, espontánea dan lugar a una estimulación repetida de las fibras nociceptivas aferentes que provoca una amplificación de la señal a nivel del asta dorsal de la médula espinal, lo que se conoce como wind-up <sup>3,10,16</sup> o amplificación.

Paralelamente se produce una disminución del sistema inhibitorio a nivel medular (disminución de los receptores GABA e interneuronas inhibitorias <sup>7,10,15</sup>).

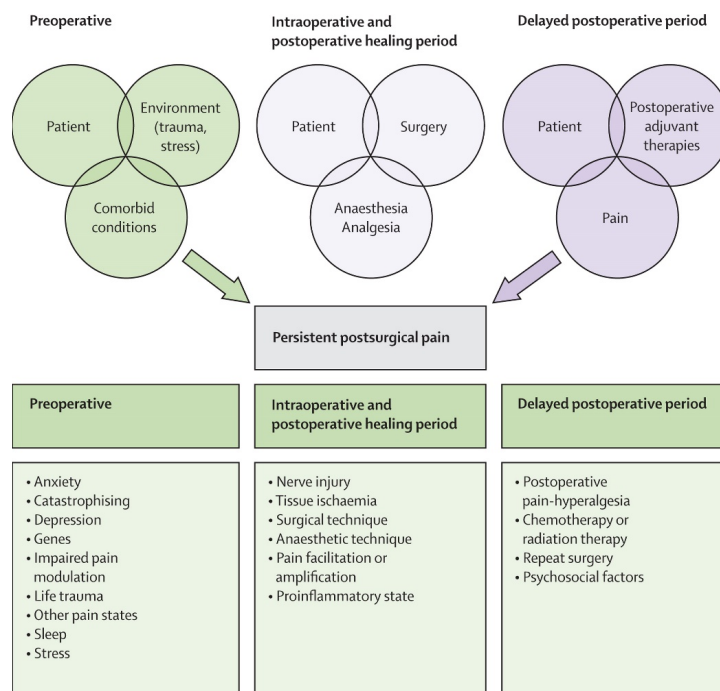
Recientemente se ha descubierto que las células gliales <sup>7,8,11,14,15,16,27</sup> (astrocitos y microglia), activados por la respuesta inflamatoria causada por el traumatismo quirúrgico, juegan un papel importante en la inducción y el mantenimiento de la sensibilización central. La inflamación activa los macrófagos. Los macrófagos activados activan células microgliales en los ganglios de la raíz dorsal y los astrocitos en el SNC. Las células microgliales activadas inducen un aumento de citoquinas pro-inflamatorias <sup>7</sup>. Estas citoquinas contribuyen al desarrollo de la hiperexcitabilidad neuronal central <sup>19</sup>. Estos cambios (plasticidad) duran meses después de la lesión.

#### **5.4 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo se detallan y referencian en la tabla 2 y se resumen en la figura 8, en factores de riesgo prequirúrgicos, intraquirúrgicos y postquirúrgicos.

Tabla 2

<b>FACTORES DE RIESGO</b>
<b>PREQUIRÚRGICOS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Factor demográfico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres <sup>3,4,11,12,16,24,</sup></li> <li>• jóvenes <sup>4,11,12,16,19,</sup></li> <li>• Alto IMC <sup>16,18,</sup></li> <li>• Tabaquismo previo <sup>18</sup></li> </ul> </li> <li>2. Genética <sup>4,11,12,16,23,26,30,</sup></li> <li>3. Dolor preparatorio <sup>11,16,18,19,20,12,21,23,26,</sup></li> <li>4. Tratamientos previos: Quimioterapia y radioterapia <sup>11</sup> e incluso ventilación mecánica <sup>31</sup></li> <li>5. Factores psicosociales: la ansiedad, la catastrofización, falta de apoyo social y depresión <sup>11,12,16,18,19,20,23,24,25,26,30,31,</sup></li> <li>6. Operaciones previas <sup>32</sup></li> <li>7. Falta de actividad física <sup>21</sup></li> </ol>
<b>INTRAQUIRÚRGICOS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duración de la operación &gt;3h <sup>11,16,25,30,</sup></li> <li>2. Cirugía Abierta <sup>11,12,16,25,30</sup></li> <li>3. Daño nervioso <sup>4,11,12,19,25,30,</sup></li> <li>4. Anestesia general <sup>7,11,30</sup></li> <li>5. Experiencia del cirujano y centro en el que se realiza <sup>11,25</sup></li> </ol>
<b>POSTQUIRÚRGICOS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor agudo postoperatorio: Valorada con el consumo de opioides postoperatorio <sup>11,12,16,18,19,29,</sup></li> <li>2. Capacidad funcional <sup>21</sup></li> <li>3. Trastornos del sueño <sup>31</sup></li> </ol>



**Figura 8.** Factores de riesgo asociados al desarrollo de DCPO. (Modificado de Wu CL y Raja SN, 2011).

## 5.5 DIFERENTES ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

**Medidas preoperatorias:** Los pacientes con mayor riesgo de DCPO pueden ser identificados preoperatoriamente por factores premórbidos como edad (adulto), género (mujer), polimorfismos genéticos (screening), dolor preexistente y comportamiento (depresión, ansiedad, catástrofe) <sup>29</sup>.

**Medidas intraoperatoria:** Aunque cualquier tejido es susceptible debido a la naturaleza de la intervención, el daño quirúrgico a los nervios se puede mitigar desarrollando acercamientos que evitan daño a los paquetes grandes del nervio <sup>29</sup>.

**Medidas postoperatoria:** Es importante una buena educación del paciente explicándole la sintomatología que debería percibir tras la cirugía, de manera que el paciente esté preparado psicológicamente <sup>10</sup>.

El concepto de analgesia multimodal <sup>16,26,27,29</sup>, se ha introducido en el manejo del dolor postoperatorio desde hace más de 20 años. Este sugiere combinar analgésicos con diferentes sitios de acción, ya que tales combinaciones mejorarán la analgesia, reducen los requerimientos de opioides (efecto llamado "ahorro de opioides") y, de este modo, reducen los efectos adversos de los opioides.

## 5.6 REDUCCIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA DEBIDA A LA INFLAMACIÓN

En la siguiente tabla 3, se describen los datos encontrados sobre la farmacología que se utiliza al respecto.

<b>Tabla 3. Farmacología aplicada para la reducción o eliminación de la sensibilización periférica</b>	
	<b>Referencias</b>
<p><b>Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos</b></p> <p>La inflamación provoca una inducción generalizada de COX-2 en el SNC elevando los niveles de prostaglandina E2. La PGE2 es un mediador clave de las sensibilizaciones periféricas y centrales del dolor <sup>16</sup>. Los AINEs, por inhibición de COX, ayudan a aliviar el dolor agudo reduciendo los niveles de prostaglandinas y probablemente influyen en el desarrollo de DCPO. En los ensayos controlados aleatorios y sus metaanálisis, estos fármacos cumplen los tres requisitos de la analgesia multimodal, es decir, analgesia mejorada, reducción de los requerimientos de opioides y reducción de los efectos adversos de los opioides (náusea y vómitos; los más frecuentes).</p>	<p>6, 8, 11, 26, 27, 29</p>



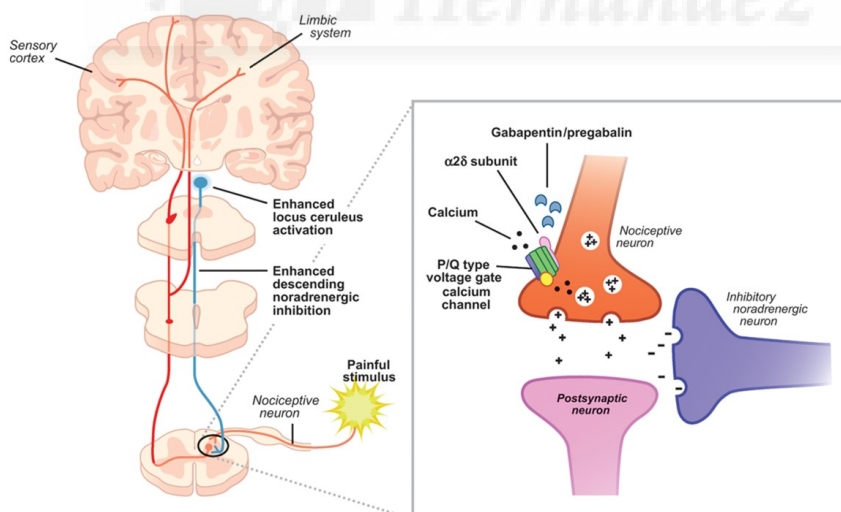
<p><b>Acetaminofeno o paracetamol</b></p> <p>El acetaminofén es un analgésico no opiáceo de uso común. Su mecanismo de acción sigue siendo poco claro, aunque puede inhibir la transcripción central de ciclooxigenasa. El acetaminofeno oral proporciona una analgesia eficaz para el dolor postoperatorio agudo y reduce los requerimientos de opioides. Para el dolor agudo, la combinación de acetaminofén con AINEs se considera más efectiva que Paracetamol solo.</p>	<p>8, 26, 29</p>
<p><b>Corticoesteroides</b></p> <p>Reducen las citoquinas proinflamatorias y aumentan las citocinas anti-inflamatorias. Parecen tener un papel significativo en la reducción del dolor agudo y el uso de opiáceos inmediatamente después de la cirugía. Sin embargo, en este punto, faltan datos para apoyar el uso de glucocorticoides perioperatorios para prevenir la progresión de dolor agudo a crónico.</p>	<p>27, 29</p>
<p><b>Opioides</b></p> <p>Estos fármacos son particularmente eficaces para aliviar la hiperalgesia primaria (dolor espontáneo). Sin embargo los opioides inducen <i>hiperalgesia inducida por opiáceos</i> <sup>16,27,30</sup>. Por tanto, para evitar esta afección, es lógico asociar un opioide con un antagonista de la neurotransmisión excitadora (receptor NMDA).</p>	<p>16, 27,30</p>

## 5.7 REDUCCIÓN DE LA HIPERALGESIA SECUNDARIA POR SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

En la siguiente tabla 4, se describen los datos encontrados sobre la farmacología que se utiliza al respecto.

<b>Tabla 4. Farmacología aplicada para la reducción o eliminación de la sensibilización central</b>	
	<b>Referencias</b>
<p><b>Ketamina</b></p> <p>Es el prototipo de fármaco que se utiliza como antihiperalgésico en el período perioperatorio <sup>29</sup>. La ketamina es un antagonista del receptor NMDA. Cuando se administra en el momento de la lesión, la ketamina puede disminuir el dolor al bloquear la vía NMDA. Las metaanálisis apoyan el uso intraoperatorias de dosis bajas de ketamina. Además, los antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina están reduciendo el desarrollo de la hiperalgnesia inducida por opioides.</p>	<p>4, 16, 22, 23, 26, 27, 29</p>
<p><b>Ligandos alfa-2-delta o Gabapentinoides</b></p> <p>La gabapentina (análogos de ácido g-amino-butírico alquilados) se introdujo inicialmente como un anticonvulsivo en los años noventa. Actúa sobre los canales de calcio presinápticos situados en la médula espinal, inhibiendo el flujo de calcio y la posterior liberación de neurotransmisores excitadores (sustancia P, glutamato, y noradrenalina) en las vías del dolor (figura 9). Hay evidencia de ensayos controlados aleatorios que demuestran que la gabapentina oral administrada en las cuatro horas previas a la cirugía tiene un efecto analgésico posquirúrgico significativo. Pero otros estudios no aportan resultados positivos.</p>	<p>8, 21, 23, 26, 27, 29, 33</p>

<p><b>Agonistas alfa-2-adrenérgicos</b></p> <p>La <b>clonidina</b> también cumple los criterios para una analgesia multimodal exitosa. Estos fármacos imitan el efecto de los controles inhibidores centrales descendentes sobre la percepción del dolor, silenciando a las interneuronas implicadas en el fenómeno de wind-up <sup>16</sup>. Estos disminuyen la expresión local de citoquinas inflamatorias, como TNF e IL-1b <sup>26</sup>. Sin embargo, los potenciales efectos adversos deben ser considerados</p>	<p>16, 27, 29</p>
<p><b>Antidepresivos</b></p> <p>Estos fármacos aumentan las señales inhibitoras noradrenérgicas descendentes del cerebro que reducen la transmisión del dolor en la médula espinal.</p>	<p>29</p>



**Figura 9.** Mecanismo de acción de la gabapentina. La gabapentina incrementa la activación de los sistemas inhibitorios descendentes noradrenérgicos además de bloquear la entrada de calcio a través de los canales de calcio  $\alpha 2\delta$ , disminuyendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios. (Modificado de Schmidt PC y cols., 2013).

## 5.8 OTROS TRATAMIENTOS PARA PREVENIR EL DCPO

En la tabla 5 se describen otros tratamientos.

<b>Tabla 5. Otras alternativas</b>	
	<b>Referencias</b>
<p><b>La crema EMLA</b></p> <p>En un ensayo de crema EMLA (lidocaína + prilocaína) preoperatoria para prevenir el dolor postoperatorio después de la cirugía de mama, el consumo de analgésicos durante el segundo al quinto día después de la cirugía fue menor en el grupo de crema EMLA. Tres meses después de la cirugía, EMLA redujo la incidencia de dolor crónico en un 50%.</p>	29
<p><b>Infiltración</b></p> <p>Un ensayo de pacientes con craneotomía asignados al azar a la infiltración de la herida con ropivacaína o sin infiltración de la herida encontró que el grupo de ropivacaína redujo el dolor de forma aguda y redujo drásticamente la prevalencia de dolor persistente 2 meses después del procedimiento.</p>	29
<p><b>TENS</b></p> <p>En un estudio la aplicación de TENS de alta frecuencia alivió el desarrollo de alodinia postoperatoria persistente tras cirugía en un modelo de roedor. La terapia de TENS de alta frecuencia inhibe la regulación positiva de la sustancia espinal P y las citoquinas proinflamatorias.</p>	28

## 6. DISCUSIÓN

De acuerdo con los siguientes términos de búsqueda “Pain, Postoperative”, “Foot Deformities”, “Chronic Pain”, “Prevention”, “Chronic postsurgical pain”, “surgical injury peripheral”, “central sensitization” tan solo se ha encontrado 1 artículo especializado en el DCPO en el pié. Si bien es cierto que hay muchos estudios que reportan el DCPO en procedimientos que se consideran más agresivos como la amputación, de los cuales se han seleccionado 29 y pueden extrapolarse a cirugías podológicas. Aún así parece imprescindible que a nivel podológico se estudie este aspecto, ya que en el pie a menudo se manifiestan enfermedades sistémicas como son las enfermedades autoinmunitarias, metabólicas o la artrosis que en algún momento pueden necesitar de un tratamiento quirúrgico y por lo tanto son susceptibles de derivar a un DCPO, con las graves consecuencias sociales, sanitarias y económicas que conlleva.

A lo largo de este estudio se han identificado diferentes términos como “Dolor postoperatorio crónico”, “Dolor persistente postoperatorio” y “Dolor postquirúrgico crónico”. Los criterios para esta entidad diagnóstica fueron establecidos por la IASP en 1999. Aunque varios autores han intentado definir el DCPO, en nuestra opinión una de las más acertadas es la de Macrae<sup>1,12,18,25</sup>, ya que tiene en cuenta tanto el periodo de aparición como su evolución, y excluye otras causas posibles, y posteriormente esta ha sido mejorada por Werner<sup>1</sup> ya que en primer lugar tiene en cuenta que el dolor puede haberse desarrollado antes de la cirugía y que este haya aumentado significativamente tras la cirugía, y en segundo lugar, especifica que la duración debe superar los 3 meses, la cual se aproxima más a los mecanismos fisiopatológicos descritos.

Como se puede observar en la tabla 1, la mayoría de los estudios se centran en los principales procedimientos quirúrgicos como la mastectomía o toracotomía. Sólo un estudio habla del DCPO tras la cirugía del pie<sup>22</sup> donde se concluye que las tasas de ocurrencia son similares a las reportadas después

de los procedimientos quirúrgicos que se consideran más agresivos, como toracotomía, mastectomía y artroplastia. Por lo tanto, resulta imprescindible abrir una línea de investigación en cirugías podológicas, ya que esta está siendo infradiagnosticada.

En contraste, la tasa de ocurrencia del 3% de DCPO neuropático un año después de la cirugía en el pie es sustancialmente menor que después de procedimientos quirúrgicos más agresivos, donde la cirugía es la segunda causa de dolor crónico neuropático <sup>22</sup>.

A la vista de lo observado en la revisión se puede decir que se trata de un síndrome complejo y heterogéneo, que involucra modelos de neuroplasticidad. En la práctica clínica, el DCPO se manifiesta en la mayoría de casos como dolor neuropático <sup>4,7,8,10,11,13,14,15,12,23,25,27,29</sup>. Sin embargo, Maguire et al <sup>11</sup> aplicaron pruebas electrofisiológicas a los pacientes de toracotomía y no encontraron relación entre la lesión del nervio intercostal y el dolor crónico. Otros autores <sup>14</sup> piensan que se producen combinaciones tanto de mecanismos inflamatorios como neuropáticos. Los mecanismos de sensibilización central son en parte comunes en caso de inflamación y de lesión nerviosa. Ambos activan los receptores NMDA, debido a la liberación de glutamato y neuropéptidos, permitiendo la entrada de calcio intracelular postsináptico. Esto activa la NO sintetasa y ciclooxigenasa 2 (COX-2), responsable de la producción de prostaglandinas y de esta manera aumenta la liberación presináptica de glutamato y al mismo tiempo desencadena un bucle de control retrógrado positivo (wind-up) <sup>7</sup>.

Revisando la bibliografía hemos observado que aunque la plasticidad sináptica se ha estudiado más extensamente a nivel de la médula espinal, también se ha localizado en otras zonas del SNC como la corteza prefrontal, la amígdala y la sustancia gris periacueductal.

En principio los dolores inflamatorios son responsables de una neuroplasticidad central reversible, a diferencia de las lesiones neurológicas. En los mecanismos de sensibilización periférica se produce una hiperalgesia primaria y aparece en

el postoperatorio inmediato a diferencia de los mecanismos de sensibilización central, en los que se produce una hiperalgesia secundaria debido a la activación aumentada de neuronas de segundo orden en el asta dorsal <sup>10</sup>. Además se producen cambios epigenéticos <sup>7</sup> en el ADN neuronal conduciendo así a una mayor activación del sistema nociceptivo y una disminución del sistema inhibitorio por destrucción de neuronas inhibitorias en la médula espinal.

Por lo tanto, el aumento de señales nociceptivas intensas y/o prolongadas en el SNC altera la relación estímulo-respuesta y produce un aumento en la excitabilidad de las neuronas en el SNC llamado potenciación a largo plazo <sup>10</sup>.

A lo largo de este estudio se han agrupado diferentes factores de riesgo, siendo los de mayor impacto los factores psicológicos, la lesión nerviosa y el dolor agudo postoperatorio <sup>4,11,12,16,19,20,21,23,26,30</sup>. Algunos de ellos, como la predisposición genética y el género, no son modificables; Sin embargo, puede ser posible reducir el riesgo considerando el abordaje quirúrgico, el control del dolor y la predisposición psicológica.

Se ha observado que las mujeres jóvenes en cirugía mamaria y de hernia tenían una incidencia mayor de DCPO <sup>3,4,11,12,16,19,24</sup>. Sin embargo, en otro estudio sobre cirugía de cáncer de mama se observa mayor incidencia en edades >70 años con un factor de riesgo 8 veces superior <sup>4,18</sup>. Tanto un IMC alto como el hábito tabáquico se correlaciona con una mayor incidencia debido a la condición proinflamatoria y la desregulación del control del dolor endógeno <sup>16,18</sup>.

Se ha demostrado que el gen GTP 5 Ciclohrolasa <sup>16,23</sup> está implicado en el dolor. Muchos investigadores han sugerido que algunos trastornos clínicos (migraña, fibromialgia, colon irritable) pueden ser marcadores de DCPO <sup>4,11,12,26,30</sup>.

Cada uno de los factores dentro de las 3 fases descritos anteriormente es un objetivo potencial para un enfoque preventivo. Actualmente se habla de

analgesia pre-incisional <sup>11,10, 27</sup> en la cual se administra un analgésico semanas antes de la cirugía con el fin de obtener las mejores condiciones en el momento de la incisión y de rehabilitación preoperatoria <sup>16,18</sup> con el fin de disminuir el peso y el hábito tabáquico antes de la cirugía.

Los datos actuales no permiten una decisión sobre qué combinaciones puede comprender la analgesia multimodal según el tipo de cirugía. Sin embargo, desde un punto de vista práctico parece cada vez más rutinario utilizar un AINE (mejor parece ser un COX-2 selectivo), paracetamol (por ejemplo, antes de los principales procedimientos) y un gabapentinoide como componentes estándar de la analgesia multimodal con el opioide de rescate disponible. Otros componentes como la ketamina y los agonistas alfa-2 se utilizan en indicaciones específicas.

Se requieren más estudios acerca de las dosis, momento de administración y duración.

## 7. CONCLUSIONES

- ☑ Los procedimientos quirúrgicos están asociados a una alta incidencia (hasta un 80%) de DCPO, siendo la variabilidad entre pacientes con idénticos procedimientos quirúrgicos amplia, debido a los factores de riesgo.
- ☑ No se ha estimado la incidencia de DCPO en Cirugías Podológicas. Lo cual sería importante para poder trabajar en este campo de forma preventiva y paliativa mejorando la calidad de vida de los pacientes.
- ☑ Los mecanismos fisiopatológicos no se entienden bien, es necesario seguir investigando en el campo. Se ha descubierto recientemente el papel de la inflamación y activación de las células gliales en el DCPO.
- ☑ Se han identificado varios factores de riesgo en el perioperatorio y se está empezando a implementar escalas de predicción.



- ☑ En este momento, la analgesia perioperatoria agresiva es lo único que se conoce como efectivo para reducir el riesgo de DCPO.

## 8. ANEXOS

### 8.1 ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

AMPA: Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (receptor para neurotransmisores excitatorios ,receptor no-NMDA para glutamato)

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

COX: Ciclooxygenasa

DCPO: Dolor Crónico PostOperatorio

GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico (principal neurotransmisor inhibitor en el SNC)

H<sup>+</sup>: Cation Hidrógeno

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

IL-1 $\beta$ : Interleucina 1- $\beta$

K<sup>+</sup>: Cation Potasio

NMDA: N-metil-D-aspartato (receptor para neurotransmisores excitatorios)

NO: Óxido nítrico

PGE2: Prostaglandina E2

SN: Sistema Nervioso

SNS: Sistema Nervioso Central

TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation

TNF: Factor de necrosis tumoral

## 9. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Elvira De la Peña García por aceptar mi propuesta de TFG, por su tiempo invertido y ofrecerme sus consejos. Igualmente quiero agradecerle su apoyo y la información que me proporcionó durante todo el periodo de realización de mi TFG, los cuales me han sido de gran utilidad y me han ayudado enormemente en mi TFG.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

Se referencian en azul las 4 fuentes bibliográficas de donde se ha extraído la información de fisiología sensorial y dolor para desarrollar la introducción y en negro, los 29 artículos de investigación estudiados para cubrir los objetivos propuestos.

- 1) International Association for the Study of Pain. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org>.
- 2) Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, Mantia AS, Namara JO. Neuroscience. 3º edición. Panamericana; 2008.
- 3) Helms JE, Barone CP. Physiology and Treatment of Pain. CriticalCareNurse. 2008 dec; 28 (6): 38-49.
- 4) Borsook D, Kussman BD, George E, Becerra LR, Burke DW. Surgically-Induced Neuropathic Pain (SNPP): Understanding the Perioperative Process. Ann Surg. 2013 mar; 257(3): 403–412.

- 5) Hill CE, Harrison BJ, Rau CK, Houglund MT, Bunge MB, Mendell LM, et al. Skin incision induces expression of axonal regeneration-related genes in adult rat spinal sensory neurons. *J Pain*. 2010 nov; 11(11): 1066–1073.
- 6) Majutaa LA, Guedona JMG, Mitchella SAT, Ossipova MH, Mantyha PW. Anti-nerve growth factor therapy increases spontaneous day/night activity in mice with orthopedic surgery-induced pain. *Pain*. 2017 apr; 158 (4): 605–617.
- 7) Chauvin M. Hyperalgésie péri-opératoire: implications des substances antihyperalgésiques dans le contrôle de la douleur postopératoire et la prévention de sa chronicisation. 2011; 10 (2): 069-076.
- 8) Van de Ven TJ, Hung-Lun JH. Causes and prevention of chronic postsurgical pain. 2012 aug;18(4):366 – 371.
- 9) Aliaga Font L, Bernat Álvarez MJ, Calvo Oyón R, Campos Suárez JM, Castillo Pérez C, Català Puigbò E, et al. *Manual de Tratamiento del Dolor*. 2º Edición. P. Permanyer; 2008.
- 10) Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. 2014; 90:222–227.
- 11) Akkaya T, Özkan D. Chronic post-surgical pain. 2009 jan.
- 12) Brandsborg B. Pain following hysterectomy: Epidemiological and clinical aspects. *Dan Med J*. 2012;59(1): B4374.
- 13) Enck RE. Postsurgical Chronic Pain. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2010; 27(5): 301-302.
- 14) Scholz J, Yaksh TL. Preclinical Research on Persistent Postsurgical Pain: What We Don't Know, But Should Start Studying. *Anesthesiology*. 2010 March; 112(3): 511–513.

- 15) Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. 2015 apr; 90(4):532-545.
- 16) Grosu I, de Kock M. New Concepts in Acute Pain Management: Strategies to Prevent Chronic Postsurgical Pain, Opioid-Induced Hyperalgesia, and Outcome Measures. *Anesthesiology Clin.* 2011; 29: 311–327.
- 17) Belmonte C, Fernando C. *Neurobiology of Nociceptors.* Oxford University Press;1996.
- 18) Sipila R, Estlander AM, Tasmuth T, Kataja M, Kalso E. Development of a screening instrument for risk factors of persistent pain after breast cancer surgery. *British Journal of Cancer.* 2012; 107: 1459–1466.
- 19) Richebe P, Julien M, Brulotte V. Stratégies potentielles pour la prevention des douleurs chroniques postchirurgicales: une approche pratique. *Can J Anesth/J Can Anesth.* 2015; 62: 1329–1341.
- 20) Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R. Interventions for the prediction and management of chronic postsurgical pain after total knee replacement: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5.
- 21) Thomazeau J, Rouquette A, Martinez V, Rabuel C, Prince N, Laplanche JL, et al. Predictive Factors of Chronic Post-Surgical Pain at 6 Months Following Knee Replacement: Influence of Postoperative Pain Trajectory and Genetics. *Pain Physician.* 2016; 19:E729-E741.
- 22) Remérand F, Godfroid HB, Brilhault J, Vourc'h R, Druon J, et al. Chronic pain 1 year after foot surgery: Epidemiology and associated factors. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2014; 100: 767–773.
- 23) Martinez V, Ben Ammar S, Fletcher D. Douleur chronique post chirurgicale. *Le Congrès Médecins. Les Essentiels.* 2012.

- 24) Schreiber KL, Martelb MO, Shnola H, Shafferc JR, Grecod C, Viraya N, et al. Persistent pain in postmastectomy patients: Comparison of psychophysical, medical, surgical, and psychosocial characteristics between patients with and without pain. *Pain*. 2013 May; 154(5).
- 25) Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev. Neurother*. 2009; 9(5): 723–744.
- 26) Buchheit T, Pyati S. Prevention of Chronic Pain After Surgical Nerve Injury: Amputation and Thoracotomy. 2012; 92: 393–407.
- 27) Pogatzki-Zahna EM, Segelcke D, Schugb SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain*. 2017; 2: e588.
- 28) Chen YW, Tzeng JI, Lin MF, Hung CH, Wang JJ. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Attenuates Postsurgical Allodynia and Suppresses Spinal Substance P and Proinflammatory Cytokine Release in Rats. *Phys Ther*. 2015;95:76–85.
- 29) Carroll I, Hah J, Mackey S, Ottestad E, Ti Kong J, Lahidji S, et al. Perioperative Interventions to Reduce Chronic Postsurgical Pain. *J Reconstr Microsurg*. 2013 May; 29(4): 213–222.
- 30) Canos A, Cort L, Fernández Y, Rovira V, Pallare´s J, Barbera M, et al. Preventive Analgesia with Pregabalin in Neuropathic Pain from “Failed Back Surgery Syndrome”: Assessment of Sleep Quality and Disability. *Pain Medicine*. 2016; 17: 344–352.
- 31) Wang PK, Cao J, Wang H, Liang L, Zhang J, Lutz BM, et al. Short-term sleep disturbance-induced stress does not affect basal pain perception, but does delay postsurgical pain recovery. *J Pain*. 2015 nov; 16(11): 1186–1199.
- 32) Wong MD, Phelan MSc, Kalso MD, Galvin MB, Goldstein MB, Raja MD, Gilron MD. Antidepressant Drugs for Prevention of Acute and Chronic Postsurgical Pain. *Anesthesiology* 2014; 121(3):591-608.

- 33) Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative Gabapentinoids. Choice of Agent, Dose, Timing, and Effects on Chronic Postsurgical Pain. *Anesthesiology*. 2013; 119 (5): 1215-21.

