



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**“Evaluación de los niveles de dolor e interleucina-6
en pacientes pediátricos posquirúrgicos del hospital
General Pachuca, Hidalgo”**

Tesis que para obtener el grado de:
MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

Presenta:

SHELLA TÉLLEZ CRUZ

Director(a) de Tesis

DR. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMÍREZ

San Agustín Tlaxiaca, Hgo.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 Instituto de Ciencias de la Salud
 School of Health Sciences
 Área Académica de Medicina
 Department of Medicine
 Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud

11/ABRIL/2018

AAM/MCBS/022/2018

Asunto: Asignación de Jurado de Examen

TELLEZ CRUZ SHEILLA
 Alumna de la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud

Por este conducto le comunico el jurado que le fue asignado a su Tesis titulada "Evaluación de los niveles de dolor e interleucina-6 y su correlación en el paciente pediátrico posquirúrgico del hospital general Pachuca, Hidalgo" con el cual obtendrá el **Grado de Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud**; después de revisar la tesis mencionada y haber realizado las correcciones acordadas, han decidido autorizar la impresión de la misma.

A continuación, se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

- PRESIDENTE DR. JUAN CARLOS PAZ BAUTISTA
- PRIMER VOCAL DR. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMIREZ
- SECRETARIO DR. LUIS ENRIQUE SORIA JASSO
- SUPLENTE DRA. RAQUEL CARIÑO CORTÉS
- SUPLENTE MTRA. ANA MARÍA TELLEZ LÓPEZ

Sin otro asunto en particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
 "AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
 DIRECTOR



DRA. LYDIA LÓPEZ PONTIGO
 COORDINADORA DE POSGRADO ICSA

DR. MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ
 COORDINADOR DEL PROGRAMA



Instituto de Ciencias de la Salud
 Exhacienda la Concepción s/n Camino a Tilcuautta.
 San Agustín Tlaxiaca, Hgo. C.P. 42160
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4308
 mtria_bio_sal@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

Durante el desarrollo de estos estudios, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de beca 297620.

Durante el periodo de 1 de mayo al 31 de mayo del 2015 se realizó una estancia nacional de investigación en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional en la Ciudad de México, Estados Unidos Mexicanos, apoyada por beca Mixta del CONACyT.

Dedicatorias y agradecimientos.

A Dios por todas las oportunidades en mi vida.

A mi mamá, Elizabeth, por ser mi mayor reto a superar y ser mi gran ejemplo de perseverancia y dedicación.

A mis hermanos Shantal y Javier por inyectarme de energías para continuar.

A mi esposo, Miguel, por apoyarme desde el inicio, hasta el final de todos mis proyectos, por darme una palmadita para continuar, te amo.

A mi director de tesis, Dr. Mario, por su extraordinaria paciencia conmigo, y su gran apoyo.

A mis asesores de tesis que hicieron posible finalizar este paso.

Finalmente, a mi bebé en camino que me llenó de energías para terminar este proyecto.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	vi
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN	3
I.1.- Epidemiología	3
I.2.- Clasificación del dolor	5
I.3.- Fisiopatología (componentes del dolor)	8
I.4.- IL-6 y dolor	12
I.5.- Diagnóstico (estimación de dolor)	17
I.6.- Manejo del dolor postquirúrgico	19
I.7.- Paracetamol su mecanismo de acción	21
I.8.- Dolor e interleucina-6 en pacientes pediátricos posquirúrgicos	23
II. JUSTIFICACIÓN	25
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
IV. HIPÓTESIS	29
V. OBJETIVOS	29
V.1. Objetivo general	29
V.2. Objetivos específicos	29
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	30
VI.1 Características generales de la población	30
VI.1.1Diseño del estudio.	30
VI.1.2 Tiempo y lugar.	30
VI.1.3 Población del estudio.	30
VI.2 Criterios de selección.	30
VI.3 Determinación del tamaño de muestra	31
VI.4 Descripción breve de los procedimientos quirúrgicos.	31
VI.5 Consideraciones éticas y legales	32
VI.6 Variables en estudio	34
VI.7 Materiales	35

VI.7 Metodología	36
VI.8 Análisis estadístico	39
VII. RESULTADOS	40
VIII. DISCUSIÓN	49
IX. CONCLUSIONES	51
X. RECOMENDACIONES	52
XI. BIBLIOGRAFÍA	53
XII. ANEXOS	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vía del dolor	7
Figura 2. Estructura tridimensional del Paracetamol	22
Figura 3. Esquema del diseño del estudio	29
Figura 4. Ilustración del principio de la técnica de ELISA Sándwich Directo	39
Figura 5 Placa con muestras previo a colocación de solución de parada	38
Figura 6 Placa con muestras posterior a colocación de solución de parada	38
Figura 7. Disposición final de los pacientes del estudio	39
Figura 8. Disposición final de los pacientes por edad	40
Figura 9. Disposición final de los pacientes por cirugía	40
Figura 10. Disposición final de los pacientes por sexo	40
Figura 11. Analgesia postoperatoria	41
Figura 12. Anestesia utilizada	42
Figura 13. Resultado de CRIES en plastia inguinal	43
Figura 14. Resultado de CRIES en orquidopexia	43
Figura 15. Resultado de CRIES en ambos grupos	44
Figura 16. Resultado de concentración de IL-6 en plastia inguinal	43
Figura 17. Resultado de concentración de IL-6 en orquidopexia	48
Figura 18. Resultado de concentración de IL-6 en ambos grupos	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables Clínicas	33
Tabla 2. Escala de valoración de dolor CRIES	35
Tabla 3. Concentraciones séricas obtenidas de la IL-6 en los 20 pacientes.	46

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

T0	Tiempo cero o inicial	1
T1	Tiempo 1 o primera hora postoperatoria	1
T5	Tiempo 5 o cinco horas postoperatorias	1
IASP	Asociación internacional para el estudio del dolor	2
IL-6	Interleucina- 6	4
SNC	Sistema Nervioso Central	5
NMDA	N-metil D-aspartato	9
PKA	Proteincinasa A	9
PKC	Proteincinasa C	9
AMPA	Ácido α amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico	9
IL	Interleucinas	12
FNT	Factor de necrosis tumoral	12
IFN	Interferones	12
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico	14
PGE2	Prostaglandina E2	15
EVERA	Escala verbal análoga	16
ENA	Escala numérica análoga	17
EVA	Escala visual análoga	17
CHEOPS	Children´s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale	18
CRIS	Llanto, requerimiento de oxígeno, expresión y sueño	18
CHIPPS	Children´s and Infant´s Postoperative Pain Scale	18
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	18
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo	20
COX-2	Ciclooxigenasa-2	21
CB¹	Receptor canabinoide	21
SP	Sustancia P	21
TRPV1	Receptores vanilloides	22
IV	Intravenoso	23

RESUMEN

En nuestro país, durante el 2015 se reportaron 3610747 intervenciones quirúrgicas; es decir, el 2.8% de la población general, por ello el manejo adecuado del dolor postoperatorio, que es un síntoma importante en pacientes donde las limitaciones neurolingüísticas representan un problema, como en los pacientes pediátricos, requiere una evaluación multidimensional. Una dimensión es la evaluación del dolor en sí en los pacientes pediátricos mediante escalas, además, se carece de marcadores bioquímicos fidedignos del dolor, como podría serlo la citosina pro inflamatoria interleucina (IL)-6. El objetivo del estudio fue determinar la relación entre los niveles de interleucina-6 (IL-6) y el grado de dolor en pacientes pediátricos posquirúrgicos del hospital general de Pachuca, Hidalgo. Se incluyeron 20 pacientes de los cuales se obtuvieron muestras séricas de pacientes postquirúrgicos de orquidopexia y plastía inguinal previo a la cirugía tiempo 0 (T0), primer hora posterior a la cirugía (T1) y 5 horas posteriores a la cirugía (T5) para determinar niveles de IL-6. Se evaluó el dolor por medio de escala CRIES. Todos los pacientes recibieron dosis efectivas de paracetamol (15 mg/Kg de peso dosis). Resultados: de los 20 pacientes que se incluyeron en la investigación 3 fueron mujeres (15%) y 17 hombres (85%), cuyo promedio de edad fue de 19.1 ± 11.9 meses; de los cuales se realizaron 12 (60%) plastias inguinales y el resto orquidopexias. En la evaluación de dolor con la escala CRIES se obtuvo como promedio en el tiempo cero (T0) 0.5 ± 0.8 , en el tiempo 1 (T1) 4.7 ± 1.7 y en el tiempo 5 (T5) 4.8 ± 1.9 ; mientras que en las concentraciones de IL-6 séricas T0 0.08 ± 0.1 pg/mL, T1 0.8 ± 0.1 pg/mL y en el T 3.16 ± 0.9 pg/mL. Conclusión: hubo una diferencia significativa ($r = 0.6$, $p < 0.01$) en cada grupo en las concentraciones de IL-6 así como en las mediciones de CRIES. La monoterapia para la analgesia postoperatoria, como es en el caso de este estudio, con paracetamol, resultó ineficaz para el completo alivio de dolor postoperatorio pues fue evidente el incremento con el paso del tiempo la concentración de IL-6 así como de las puntuaciones obtenidas en el caso de las mediciones con CRIES lo que hace viable el uso de esta proteína como monitor biológico de dolor.

Palabras clave: Analgesia; Dolor; IL-6; paciente pediátrico; postquirúrgico.

ABSTRACT

In our country, 361074 surgical interventions were reported during 2015, it means, 2.8% of the general population, that is why the adequate handling of postoperative pain, that it is an important symptom in pediatric patients, requires a multidimensional evaluation. One of these dimensions, is the evaluation of pain itself on the pediatric patients through scales, furthermore, there is a lack of trustworthy biochemical indicators of pain, like the interleukin proinflammatory cytokine (IL)-6 could be. The aim of this study was determine the relations between the levels of interleukin -6(IL) and the rank of pain on the postoperative pediatric patients at the General Hospital of Pachuca, Hidalgo. Twenty postoperative patients from orchidopexy and inguinal plasty were included, from whom serum samples were obtained; Time 0 before the surgery (T0), first hour subsequent the surgery (T1) and 5 hours after the surgery (T5) , in order to determine the levels of IL-6. The pain was evaluated through CRIES scale. All patients got effective doses of paracetamol (15 mg/kg of weight, dose).

Results: Of the twenty patients included in the research, 3 were female(15%) and 17 male (85%), from whom average age was 19.1+11.9 months; whom 12 (60%) had inguinal plasties, and the rest had orchidopexies. In the evaluation of pain, measured by the CRIES scale the average obtained at time 0 (T0) 0.5+0.1, at time 1 (T1) 4.7+1.7 and at time 5 (T5) 4.8+1.9; whereas in IL-6 serum concentrations T0 0.08+0.1pg/mL and in T 3.16+0.9pg/mL.

Conclusions: There was a significant difference ($r= 0.6$, $p< 0.01$) in each group in the IL- 6 concentrations, so on the CRIES measurements. The monotherapy for the postoperative analgesia, as in the case of this study, with paracetamol, turned out ineffective to the complete relief of the postoperative pain since, over the time, the increment IL-6 concentration was evident, as well as the punctuations obtained in the case of the measurements with CRIES, makes the use of this protein as a viable biological pain monitor.

Keywords: Analgesia; Pain; IL-6, pediatric patient;post surgical

I. INTRODUCCIÓN

El dolor, es un mecanismo de defensa que alerta del posible daño a un organismo, es un síntoma frecuente dentro de la gran mayoría de las enfermedades y lesiones, en especial cuando la enfermedad es crónica y sus causas son fisiológicas, psicológicas y sociales, con un gran gasto económico se da en el tratamiento de la sintomatología del dolor.¹

Una de las definiciones de dolor más usadas y aceptadas es la emitida por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en ingles) que lo define como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociado a un daño real o potencial de los tejidos, descrito en términos de dicho daño”.²

1.1 Epidemiología

El dolor postoperatorio es un fenómeno frecuentemente observado y las estadísticas reflejan su importancia ya que se ha identificado que 80% de los pacientes post quirúrgicos presentó dolor postoperatorio.³ Así mismo, se ha caracterizado que 20% de estos enfermos presentaron dolor severo⁴ y en otro estudio se encontró que hasta 80% de moderado a severo.⁵ Entonces la presencia del dolor postoperatorio tiene un alto impacto en la calidad de vida de los enfermos.

En la última década se ha incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos de América un número considerable de fármacos analgésicos para el control del dolor agudo. A pesar de esto, 76 % de los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico electivo abdominal u ortopédico reporta dolor moderado o severo en el postoperatorio, lo cual sugiere que además de la disponibilidad de fármacos potentes y variados se requiere atender las diversas variables que participan en la elección de los mismos.⁶

En 2001, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Americana del Dolor, establecieron un comunicado recomendando que el dolor sea reconocido y tratado de forma intensiva en niños. Sin embargo a pesar de los adelantos en el conocimiento de la fisiología del dolor y sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos disponibles, ese conocimiento no se ha trasladado de manera generalizada ni efectiva a la práctica clínica diaria y el manejo inadecuado del dolor continúa siendo un problema.⁷

Los recién nacidos prematuros extremos (menores de 27 semanas) tienen respuestas de dolor similares a las de los recién nacidos maduros, pero sus respuestas se amortiguan.⁸ Las actividades faciales se incrementan después de procedimientos dolorosos y la magnitud de las respuestas es proporcional a la edad gestacional, y la mayoría de los recién nacidos prematuros extremos muestran la menos cambios.⁸

Los neonatos pueden estar expuestos a dolor prolongado y repetido durante una hospitalización prolongada en unidades de cuidados intensivos neonatales y el bajo umbral táctil en los neonatos prematuros cuando están en la unidad de cuidados intensivos neonatales, la inestabilidad e inmadurez de sistemas fisiológicos los hace potencialmente más vulnerables a los efectos de los procedimientos invasivos repetidos⁹. Los estudios en animales y en seres humanos han documentado cómo el dolor neonatal se asocia con efectos secundarios a corto plazo y consecuencias adversas a largo plazo.¹⁰La evidencia creciente sugiere que no sólo estos eventos tempranos inducen cambios agudos, también pueden presentarse cambios estructurales y funcionales permanentes.¹¹Además el dolor de procedimientos en los recién nacidos prematuros puede contribuir al deterioro del crecimiento y al desarrollo cerebral.¹²

Antes de 1980, el dolor en el período del recién nacido se reconoció o trató con poca frecuencia.¹³ Dado que la evaluación estándar del dolor es autoinforme, lo que claramente no es posible en el período neonatal, los médicos solo pueden medir el dolor de forma indirecta. Los estudios en animales y humanos han documentado que el dolor neonatal está asociado con consecuencias adversas a corto y largo plazo.¹³ Además, la mayor supervivencia de los bebés de peso extremadamente bajo al nacer los hace más susceptibles a los efectos del dolor y el estrés debido a aumento de la exposición de hecho, un estudio documentó que los recién nacidos con menos de 32 semanas de gestación estaban expuestos a 10 a 15 procedimientos dolorosos por día, hasta 22 procedimientos por día en las primeras 2 semanas de vida, 5 y la mayoría de estos procedimientos no fueron tratados.¹³La mejor respuesta de los bebés extremadamente prematuros hace que sean más susceptibles a los efectos del dolor y del estrés debido a la exposición creciente, "El manejo eficaz en los lactantes requiere un enfoque especializado: los protocolos analgésicos y los objetivos analgésicos que han sido diseñados para niños mayores pueden ser utilizados para las vías del dolor del sistema nervioso central que están en un estado de transición del desarrollo".¹⁰Los médicos que abogan por el alivio

del dolor siguen luchando. Un estudio, documentó el aumento de la incidencia y la falta de tratamiento del dolor neonatal en casi el 80% de los recién nacidos en cuidados intensivos.¹⁴

Por ello se sugiere que los pacientes pediátricos postoperados debieran de iniciar un esquema analgésico efectivo durante el periodo postoperatorio inmediato. Sin embargo, estudios previos han revelado que 36 % de los pacientes postoperados obtienen analgesia postoperatoria inmediata¹⁵ y 32% esperan 15 minutos o más por un analgésico para el alivio de dolor.¹⁶ Otro estudio nacional, identificó también que 96% de los enfermos hospitalizados presentó dolor durante su internamiento.¹⁷

Por lo anterior este trabajo se propuso evaluar la relación de nivel de Interleucina-6 (IL-6) con el dolor postoperatorio en pacientes pediátricos, con el fin de pretender utilizar esta proteína como monitor de dolor postoperatorio en pacientes que aún no han alcanzado un adecuado desarrollo neurolingüístico, generando así una estrategia importante en el cuidado de estos pacientes durante su estancia así como en el manejo extra hospitalario, incrementando de esta manera la calidad de los servicios de salud y la calidad de vida de los mismos sujetos en estudio.

1.2 Clasificación del dolor.

Para un enfoque más asertivo en el tratamiento del dolor es muy importante clasificar a éste, por lo que es importante incluir en la semiología la temporalidad, causalidad, localización y distribución, características, tipo de dolor, severidad o intensidad, duración y periodicidad, circunstancias coincidentes y tratamientos previos.¹⁸

Existen múltiples clasificaciones del dolor, sin embargo las más usadas son aquellas basadas en la temporalidad: Agudo menor de tres semanas, dolor crónico mayor de tres semanas.¹⁸

Según su expresión clínica, agudo: continuo, intermitente, recurrente, periódico, subintrante, paroxístico o la combinación de dos o más tipos. Crónico: asociado a alteraciones posturales.¹⁸

Otra clasificación frecuentemente empleada es la que incluye el origen y tipo de tejido afectado, y lo divide en:

i. Dolor Nociceptivo Somático

Es una respuesta de los nociceptores somáticos o viscerales periféricos, se presenta si se afectan estructuras superficiales o profundas como la piel, fascias, músculos, tendones, hueso, periostio, etc. Al dolor nociceptivo se le describe como dolor cutáneo, con duración e intensidad acorde al estímulo (doble respuesta al dolor) seguido de hiperalgesia secundaria.¹⁸

ii. Dolor Nociceptivo Visceral

El dolor de origen visceral no se localiza bien, puede percibirse en una superficie del cuerpo, lejana del sitio real del dolor, fenómeno que se le conoce como dolor referido; descrito como a) sordo, vago, b) dolor tardío, relacionado con contractura muscular, dolor a la presión, hiperalgesia e hiperestesia. El dolor visceral agudo se acompaña de hiperactividad autónoma.¹⁸

iii. Dolor No Nociceptivo o Neuropático

Se considera un tipo de dolor crónico, por lesión o disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC) o periférico, por aumento de la actividad aferente con deterioro de inhibición segmentaria, que produce sobre-reacción de neuronas de amplio rango dinámico.¹⁸

El dolor neuropático se acompaña con trastornos sensoriales negativos (hipoalgesia, hipoestesias) o positivos (hiperalgesia, hiperestesia y/o alodinia).¹⁹

Otra variedad del dolor neuropático es el central, son secuelas de accidentes cerebrales.¹⁸

iv. Dolor Somatoforme

Psicógeno o somatoforme; los síntomas no pueden explicarse por la presencia de una enfermedad, si existe enfermedad, los síntomas son excesivos, la duración es de al menos seis meses.²⁰

Existe una clasificación multidimensional del dolor propuesta por la IASP la cual consiste en cinco categorías denominadas AXIS:⁹ AXIS I: Divide a las regiones del cuerpo en 10 sitios, AXIS II: Divide la totalidad de aparatos en 9, AXIS III: patrón de ocurrencia (temporalidad del dolor), AXIS IV: evalúa la temporalidad (duración) y AXIS V: Etiología.¹⁷

El dolor también este se ha dividido en dos grandes categorías: adaptativos y desadaptativos. El dolor de adaptación contribuye a la supervivencia mediante la protección del organismo de una lesión o la promoción de la curación cuando se ha producido la lesión. Dolor des adaptativo, en el otro extremo es una expresión patológica del sistema nervioso, el dolor se convierte en la enfermedad.²¹ La experiencia sensorial del dolor agudo causado por un estímulo nocivo está mediada por un sistema sensorial especializado de alto umbral, el sistema nociceptivo. Este sistema se extiende desde la periferia a través de la médula espinal, el tronco cerebral y el tálamo a la corteza cerebral, donde se percibe la sensación. Para evitar daños en el tejido y órganos, los seres vivos han aprendido a asociar ciertas categorías de estímulo con el peligro que hay que evitar si es posible. Esta asociación se forma mediante la vinculación de los estímulos nocivos con una sensación que es intensa y desagradable, es decir, el dolor. La sensación de dolor debe ser lo suficientemente fuerte que exige la atención inmediata y en consecuencia derive de una acción inmediata. ²²

1.3 Fisiopatología (Componentes del Dolor)

Hoy en día múltiples mecanismos que producen dolor han sido identificados (Figura 1); incluyendo a la nocicepción, sensibilización periférica, interruptores fenotípicos, la sensibilización central, reorganización estructural y disminución de la inhibición. Sabemos pues que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva, sino que está integrada además por componentes emocionales y subjetivos; y puede producirse sin causa somática que la justifique.²⁴

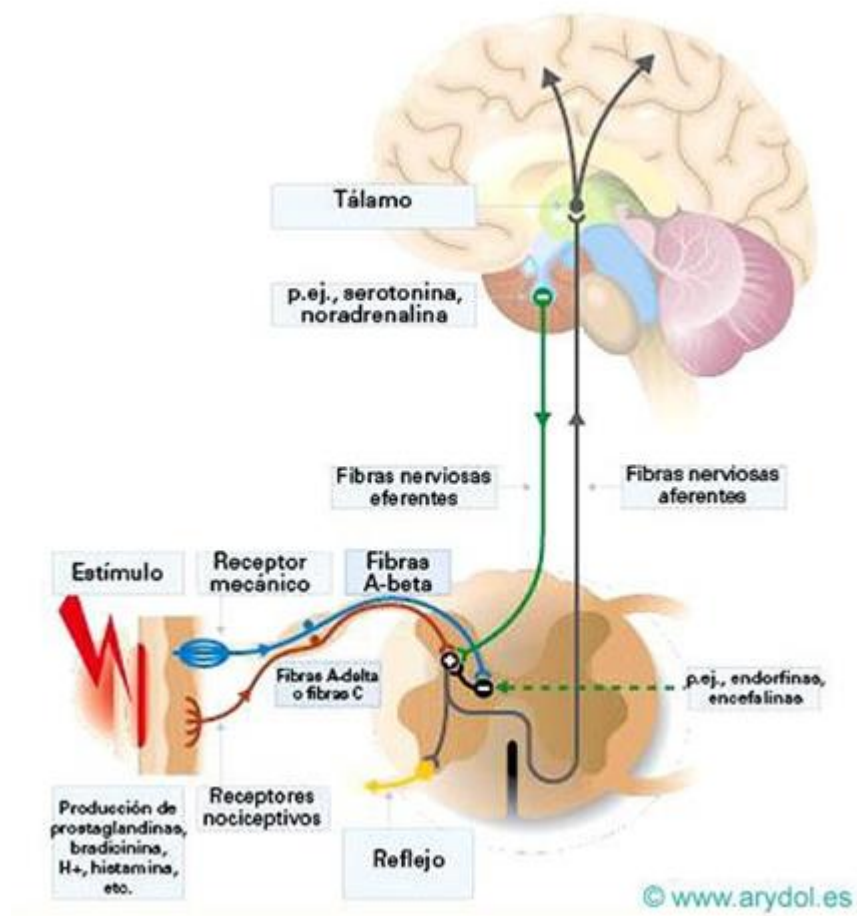


Figura 1. VIAS DEL DOLOR²³

1.3.1 Desarrollo del sistema de dolor.

A la activación de las neuronas periféricas aferentes en respuesta a la estimulación nociva se le denomina nocicepción. La nocicepción es la estimulación sensorial, el dolor es la percepción subjetiva.²⁵ Hoy en día entendemos el dolor como la integración de tres componentes: i) Sensitivo, ii) Emotivo-conductual y iii) Cognito-conductual. La percepción final es consecuencia de estos tres componentes y depende de la contribución relativa de uno u otro, de la persona y de la clase de dolor. Así, el dolor postoperatorio presenta un elemento nociceptivo dominante²⁶; y para su mejor comprensión se desarrollan a continuación estos tres elementos.

1.3.1.1 Componente Sensitivo:

a) Transducción:

El dolor se inicia en las terminales periféricas (nociceptores) por la activación de los complejos formados por receptores ionotrópicos, lo cual origina una corriente de despolarización en respuesta al estímulo nocivo, que puede ser químico, térmico o mecánico.²⁷

b) Conducción:

Es la propagación del potencial de acción, hacia el SNC, a lo largo de vías nociceptivas.

c) Transmisión

Liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal. A nivel de los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los receptores ionotrópicos (fenómeno denominado auto sensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado heterosensibilización). A nivel del asta posterior de la médula espinal (“windup”): la activación de los nociceptores con estímulos de baja frecuencia origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos (en las neuronas del asta posterior), los cuales tienen como función señalar el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo. Mientras que estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neuromoduladores (como glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos de duración), los cuales se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de

receptores N-metil D-aspartato (NMDA), el cual es un receptor ionotrópico de glutamato. Por otra parte, esta despolarización activa canales dependientes de voltaje, incrementando el Ca^{2+} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción. El resultado final es una *amplificación* (“windup”) del potencial de acción.²⁷

d) Modulación:

A nivel de los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por mediadores de la inflamación (PGE₂, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos, liberados por la lesión tisular o por células inflamatorias. La modulación es el resultado de la activación de cinasas intracelulares, proteincinasa A (PKA) y proteincinasa C (PKC) por la proteína G de membrana unida a los receptores. Estas cinasas fosforilan canales de Na^+ específicos, incrementando la corriente de Na^+ durante la despolarización. Se ha observado que mediadores diferentes actúan en distintos receptores periféricos produciendo el mismo resultado, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar de forma completa la sensibilización periférica.²⁷ La modulación en asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y disminuyen los fenómenos inhibitorios. Esto no sólo ocurre en las sinapsis activadas (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y se produzca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la hipersensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada).²⁷

La potenciación homosináptica de receptores AMPA (ácido α amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) en el asta posterior se produce experimentalmente por estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y breve duración, y depende de la activación de receptores NMDA. En cambio la potenciación heterosináptica se inicia por estímulos de baja frecuencia (1 Hz), potenciando a sinapsis no activadas, siendo ésta una de las principales causas del aumento de los campos receptores.²⁸

Así, siempre que existe una activación continua de nociceptores C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente de gran relevancia tanto en el dolor neuropático como en el inflamatorio. Esta implicación de los receptores NMDA es atribuible a dos mecanismos; en primer lugar a una

despolarización mantenida por la sumación de potenciales lentos que llevan a la supresión del bloqueo por Mg^{2+} de los canales asociados a receptores NMDA; y en segundo lugar la potenciación de la apertura de estos canales a través de la convergencia de distintas cascadas de la proteína G unida a los receptores (como receptores NK1, EP para prostanoïdes, o mGlu (glutamato metabotrópicos)). Un punto clave en la convergencia de la proteína G unida al receptor y la señal del receptor son las proteincinasas que potencian las corrientes a través de los receptores NMDA, esto permite una mayor entrada de Ca^{2+} , aumentando el Ca^{2+} intracelular, lo cual a su vez incrementa aún más la actividad de las 30 proteincinasas y activa a los receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback, de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales.²⁸

Otro aspecto importante en esta fase es la depresión de los mecanismos inhibitorios espinales. Esto ocurre principalmente a nivel de las sinapsis aferentes primarias en la sustancia gelatinosa.²⁸

d) Percepción:

Se realiza en el tálamo, corteza cerebral y proyecciones córtico medulares, mediada por la modulación y percepción de sustancias como: Sustancia P, somatostatinas, neurotensina, prostaglandinas, opioides endógenas, somatostatina-GABA, entre otras.²⁹

1.3.1.2 Dimensión Motivacional-Afectiva:

Implica la cualidad subjetiva de la experiencia de dolor, en concreto en los aspectos de sufrimiento, aversión, desagrado, o cambios emocionales producidos. Algunas de las reacciones emocionales que están más directamente relacionadas con el dolor son ansiedad y depresión. Debido al componente aversivo del dolor se producen conductas de evitación o escape, que tendrán una especial significación para el mantenimiento de las conductas de dolor y de la propia experiencia dolorosa.³⁰

1.3.1.3 Dimensión Cognitivo-Evaluativa

Está directamente relacionada con la motivacional-afectiva y hace referencia a las creencias, valores culturales y variables cognitivas, tales como autoeficacia, percepción de control y de las consecuencias de la experiencia de dolor, etc.³⁰

Como ya se mencionó el dolor postoperatorio tiene como causa fundamental la estimulación nociceptiva producida por la agresión quirúrgica y, a pesar del arsenal terapéutico disponible en la actualidad, continúa siendo un problema importante por el impacto que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes³¹⁻³³, ya que produce en los pacientes una respuesta física que básicamente se expresa en la reducción de movimientos que exacerben el dolor y una respuesta psicológica, mucho más compleja. Es por esto que en las pautas analgésicas postoperatorias la sensación de bienestar, con ausencia de dolor, debe ser un claro objetivo³⁴; distintas comisiones de salud consideran el nivel de dolor como la "quinta constante vital"³⁵, es decir como un parámetro a recoger y valorar periódicamente en los cuidados de los pacientes, y han tratado de definir límites aceptables para el control de dolor.

Un dolor intenso en el postoperatorio puede dar lugar a la aparición de síndromes de dolor crónico³⁶⁻³⁸, y también puede ser un factor predictivo para la aparición de dolor crónico³⁹. Se reconoce así la importancia y necesidad de un correcto tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Dicha tarea implica a gran número de profesionales, necesitando un enfoque multidisciplinario en el que se ven implicados fundamentalmente anestesiólogos, cirujanos y enfermeras.

1.4 IL-6 y dolor

Aunque el interés en la investigación del dolor se ha centrado clásicamente en los neurotransmisores que participan en la propia transmisión del dolor y su regulación (opioides, sustancia P, etc.) hoy en día está cobrando gran interés la participación en la regulación nociceptiva endógena de los mediadores de la respuesta inflamatoria e inmune.⁴⁰

Las citocinas son polipéptidos o glucoproteínas extracelulares, hidrosolubles, variando entre 8 y 30 kDa. Se generan por medio de diversos tipos de células en la región de la lesión y por células del sistema inmunológico a través de la activación de proteincinasas activadas por mitógeno. A diferencia de las hormonas clásicas, las citocinas no se almacenan como moléculas preformadas, y actúan especialmente por mecanismos paracrinos (en células vecinas) y autocrino (en las propias células productoras).⁴⁰ Diferentes tipos de células segregan la misma citocina, y una única citocina puede actuar en diversos tipos de células, fenómeno denominado pleiotropía. Las citocinas son redundantes en sus

actividades, o sea, acciones similares pueden ser desencadenadas por diferentes citocinas. A menudo se forman en cascada, o sea, una citocina estimula a células blancas para que produzcan más citocinas.⁴⁰

Esas sustancias están vinculadas a receptores específicos, activando mensajeros intracelulares que regulan la transcripción génica. Así, las citocinas influyen en la actividad, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia de la célula inmunológica, como también regulan la producción y la actividad de otras citocinas, que pueden aumentar (pro inflamatorias) o atenuar (antiinflamatorias) la respuesta inflamatoria. Algunas citocinas pueden tener acciones pro- (Th1) o antiinflamatorias (Th2), a tono con el microambiente en que se encuentran. Entre las consideradas pro inflamatorias, tenemos las interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 y FNT (factor de necrosis tumoral). Las antiinflamatorias son IL-4, IL-10, IL-13 y TGF β (factor transformador de crecimiento β).^{41,42}

Las citocinas son mediadores necesarios para conducir la respuesta inflamatoria hacia las regiones de infección y lesión, favoreciendo la cicatrización apropiada de la herida. Pero la producción exagerada de citocinas pro inflamatorias a partir de la lesión puede manifestarse sistémicamente con una inestabilidad hemodinámica o con disturbios metabólicos. Después de las lesiones o de las infecciones graves, la respuesta exacerbada y persistente de citocinas Th1 puede contribuir con las lesiones en el órgano objetivo, conllevando al fracaso multiorgánico y por ende, a la muerte. Las citocinas Th2 pueden minimizar algunos de esos efectos indeseados.⁴²⁻⁴⁴ Ya que no se puede clasificar a las citocinas en cuanto a la célula de origen o en cuanto a la función biológica, se agruparon en interleucinas (IL, numerada secuencialmente de IL-1 a IL-35), factores de necrosis tumoral (FNT), quimiocinas (citocinas quimiotácticas), interferones (IFN) y factores de crecimiento mesenquimal.^{43,44}

Las citocinas participan en la activación glial y en la modulación de la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores. Diversos estudios han puesto en relieve la contribución de las interacciones entre neuronas y células de la glía en la hipersensibilidad al dolor. Se considera que la activación glial depende de la llegada de señales nerviosas a partir de la lesión nerviosa periférica (que pone en marcha la respuesta y la liberación de mediadores químicos). También participarían las células del sistema inmunitario que pueden migrar o infiltrar el SNC, de forma que los mediadores inflamatorios participen en

esta respuesta glial. Concretamente, las citocinas inflamatorias liberadas por la glía pueden facilitar la transmisión dolorosa a través de su acoplamiento a receptores glutamatérgicos presentes en las membranas neuronales. En definitiva, hay una comunicación recíproca neuronal-glial, con participación de las citocinas que responden a la activación a largo plazo que se produce tanto en la glía como en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal.⁴⁵

La “neuritis” que se desarrolla en el modelo experimental de dolor neuropático por constricción del nervio ciático es el reflejo, en cierto modo, de una respuesta inflamatoria. Además, la lesión del nervio provoca toda una cascada de respuestas inmunes. El daño en el nervio provoca una infiltración de macrófagos de la zona, con activación de células T y aumento de la expresión de citosinas proinflamatorias. Se ha observado un aumento rápido y sostenido de las concentraciones y la sensibilidad de los receptores del TNF, la IL-1 β e IL-6, tanto en el propio nervio lesionado como en los correspondientes ganglios de las raíces dorsales, así como en el nervio contralateral. Es sabido también que la lesión nerviosa periférica pone en marcha respuestas, tanto periféricas como centrales, en las que participan activamente tanto las neuronas como la glía.^{46,47}

En este mismo sentido en un estudio experimental, realizado en un modelo animal, se demostró la expresión espinal de IL-1, TNF e IL-6 elevada en relación con el dolor inducido por la lesión nerviosa y la activación directa de las células de la glía a la administración intratecal de la glucoproteína 120 del virus de inmunodeficiencia humana; estos resultados se suman a la creciente literatura que implican a estos productos inmunológicos, citocinas, como potenciales neuromoduladores/neurotransmisores y proporciona una prueba más de su papel en el procesamiento nociceptivo que conduce a dolor.⁴⁸

Actualmente se sabe que las citocinas son moléculas de comunicación intercelular, que exhiben una gran cantidad de funciones en diferentes sistemas y procesos orgánicos; en particular, ejercen una acción muy importante en los mecanismos que producen la inflamación. La interleucina-6 es una molécula pleiotrópica con acciones pro inflamatorias y antiinflamatorias.⁴⁴

La IL-6 es producida por diversos tipos celulares: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía (células de Schwann),

adipocitos y células epiteliales intestinales, entre otras. Los principales estímulos para su síntesis y liberación son las infecciones por ciertos microorganismos, particularmente virus y bacterias (lipopolisacárido bacteriano) y la acción de otras citocinas, como la IL-1, TNF- α y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Asimismo, sus principales objetivos o dianas celulares son los linfocitos T y B, las células epiteliales, los monocitos /macrófagos y los hepatocitos⁴⁴, es una citosina pluripotencial ya que tiene acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. En la actualidad se la reconoce como el principal mediador de la respuesta de fase aguda; también posee efectos antiinflamatorios al ejercer un control parcial sobre la producción de IL-1 y TNF- α . A diferencia de la IL-1 y el TNF- α , que poseen acciones proinflamatorias, los efectos de la IL-6 en la inmunidad dependen del contexto y de su concentración local, así como de la presencia o ausencia de otras proteínas reguladoras que actúan en la vía de transducción de señales, o de la concentración de su receptor soluble.⁴⁴

En 2004 Szczepanik et al., realizaron un estudio experimental en 40 pacientes adultos, en busca de efectos sobre la producción de citocinas por administración de pentoxifilina previa a la cirugía o posterior a ella; encontrando que la administración de pentoxifilina previa a la cirugía reduce la producción postoperatoria de TNF α e IL-6 y reduce la intensidad de hiperalgesia en el postoperatorio temprano, no siendo el caso en su uso post quirúrgico; ya que la pentoxifilina inhibe la síntesis de interleucina-1 (IL-1), IL-6 e interleucina 8 (IL-8), probablemente por que incrementa el adenosínmonofosfato cíclico (AMPc) en las células.⁴⁹

Una revisión realizada en 2011 por Barros et al., acerca de citocinas y dolor, refiere que la IL-6 es uno de los más importantes y precoces mediadores de la inducción y el control de la síntesis y la liberación de proteínas de la fase aguda (albúmina, pre albúmina y transferrina) por los hepatocitos durante los estímulos dolorosos. El dolor y el sistema inmunológico se influyen mutuamente; las primeras citocinas formadas posteriormente a la lesión tisular o infección son interleucina-1 beta (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que actúan directamente sobre receptores específicos de neuronas sensitivas y que lleva a la síntesis en cascada de otros efectores, que a su vez causan una proliferación de células gliales en el sistema nerviosos central, liberando citocinasrelevantes, como TNF α , IL-1 β e IL-6; la IL-6 favorece la síntesis de sustancia P (SP) en las neuronas sensitivas; el TNF α , la IL-1 α y la IL- 6 son potentes inductores de la ciclooxigenasa-2 y, como consecuencia, de la

producción de PGE2, tanto en la lesión como en la médula espinal, aumentan la sensibilidad de las neuronas al estímulo doloroso.⁵⁰

En 2010 Carvalho et al., realizaron en un modelo animal un estudio experimental, longitudinal, analítico, en el que posterior a un bloqueo del nervio femoral y un bloqueo simulado, se indujo una quemadura solar experimental en el muslo, veinticuatro horas más tarde se tomaron muestras del líquido intersticial fluido de la herida, y se evaluaron los umbrales de dolor por estímulo mecánico y térmico (calor). En el líquido de las heridas se encontraron una serie de citocinas, quimiocinas, factor de crecimiento nervioso, prostaglandina E2, y la sustancia P. La inflamación de la piel se asoció con la liberación de mediadores inflamatorios y nociceptivos, lo que dio lugar a la hiperalgesia del tejido ($p < 0.001$). Los resultados sugieren que un bloqueo del nervio periférico afecta mínimamente la hiperalgesia de la herida y la inflamación y técnicas de bloqueo continuo de nervios puede ser más adecuado para alterar el proceso nociceptivo y eventos inflamatorios en las heridas más allá de la duración del bloqueo.⁵¹

En 2013 Pezelj-Ribarić et al, realizan un estudio experimental y prospectivo; cuyo objetivo fue determinar los niveles de TNF- α y citoquinas proinflamatoria interleucina-6 (IL-6) en la saliva en sujetos con síndrome de boca ardiente o glosopirosis, antes y después del tratamiento con láser de bajo nivel. Se trabajó con una muestra formada por 40 sujetos voluntarios que se presentaron para el diagnóstico y tratamiento de glosopirosis en la Unidad de Medicina Oral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Rijeka. La determinación de los niveles salivales de TNF- α e IL-6 se realizó con el método de ELISA. Después de 4 semanas de tratamiento, los niveles salivales de TNF- α e IL-6 en el grupo experimental se redujo significativamente ($p < 0.001$), no hubo diferencia significativa en el grupo experimental con respecto a la escala analógica visual.⁵²

Para el año de 2013 un estudio realizado por Tütüncü et al., en la universidad de Estambul, demuestran que los pacientes pediátricos que reciben analgesia preventiva muestran un reducida actividad proinflamatoria y un aumento en los niveles de citocinas antiinflamatorias. Se cree que, la administración epidural y local de un analgésico opioide tanto en el preoperatorio y postoperatorio parece ser bastante eficaz en el bloqueo nervioso

aferente de la transmisión y la sensibilización central y, puede asegurar alivio adecuado del dolor, y una reducción de los mediadores inflamatorios.⁵³

Un estudio realizado por Rhodu et al, exploró la factibilidad de la detección del nivel de citoquinas NF-kB-dependientes en los fluidos orales. Se midió en saliva de sujetos sanos, saliva mezclada con enjuague oral de solución salina isotónica (NaCl+ Saliva), y trasudados del tejido de la lesión (TT), se recogieron mediante técnicas estándar. El nivel de citocinas, TNF- α , IL-1- α , IL-6, IL-8 se determinó en los tres tipos de fluidos orales por ELISA. Se detectó un nivel significativamente más alto de estas citocinas en pacientes con liquenplano oral que en los controles normales. Estos resultados indican que las citocinas inflamatorias NF-kB-dependientes pueden ser detectadas en fluidos orales, para ventajas de diagnóstico y pronóstico⁵⁴.

A inicios de 2013 en México se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico y descriptivo, por Moreno et al., donde se comparó a 14 adultos clínicamente saludables 24 pacientes que cursaban con dolor: se determinó IL-6 en saliva, y se realizó análisis con T de student; observando niveles elevados de IL-6 estadísticamente significativos en el grupo 1 comparados con el grupo 2.⁵⁵

En tanto Marugán et al, realizaron un estudio observacional, analítico y descriptivo; que buscó determinar los valores séricos basales de esta la IL-6 en 52 niños sanos (40 varones, 76.92 %) con una edad de 1 a 149 meses, concluyendo: que los niveles medios de IL-6 sérica (intervalo de confianza: 95 %): son 0.49 pg/ml a 3.95 pg/ml. No hubo diferencias entre ambos sexos y grupos de edad.⁵⁶

I. 5 Diagnóstico (Estimación del Dolor)

Para la estimación del dolor existen diversas escalas validadas como a continuación se mencionan.⁵⁷

Adultos:

Escalas Analógicas⁵⁸

- a) Escala verbal análoga (EVERA) Es la más empleada, se ha utilizado preferentemente para estimar el dolor postoperatorio o en pacientes con dificultades

para la abstracción numérica, solicita al paciente refiera qué intensidad tiene su dolor del 0 a 5.

- b) Escala numérica análoga (ENA) es una modificación de la escala visual análoga, pero la línea o regleta tiene señalamientos que van del 0 al 10.
- c) Escala visual análoga (EVA) permite que el paciente le asigne al dolor un valor numérico, mediante una línea horizontal de 10 cm de largo con topes en las puntas, sobre la cual el individuo marca la intensidad de su dolor.
- d) Escala manual Análoga: se vale de una mano móvil que aprovecha el ángulo entre el pulgar y el índice, en la cual el paciente señala el tamaño de su dolor, el cual se compara en la parte posterior con un transportador o segmento de esfera, graduado en milímetros, y de esta manera trata de comunicar la intensidad del dolor.
- e) Escalas Animadas de Guevara-De Lima, para evaluar dolor y síntomas asociados, consiste en un tabique animado que refleja una expresión corporal y facial sobre una línea de 10 puntos, expresando al inicio y al final situaciones extremas de síntomas como estreñimiento, sedación, somnolencia, diarrea o constipación.
- f) Descriptores adjetivos del dolor (escalas multimodales). Basados en el cuestionario de McGill; el Cuestionario del dolor McGill evalúa aspectos cuantitativos y cualitativos del dolor, como son localización, cualidad, propiedades temporales e intensidad.

Niños:

- a) Escala McGrath “afectiva” consta de 9 dibujos faciales: 4 caras positivas, una neutral y 4 negativas.
- b) Escala de facies dolorosa de Bieri: es utilizada en niños de 6 a 8 años, los dibujos faciales se derivan de los realizados por los niños.
- c) Escala Oucher: entre 2 y 3 años. A la izquierda con una escala numérica del 0 al 100 con intervalos de 10 en 10, y a la izquierda fotografías de expresiones faciales tomadas a un niño de 4 años en el postoperatorio.

- d) En relación a la terapéutica la más usada es la escala Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS), para niños de 1 a 7 años, en esta se mide expresión facial, la posibilidad de consolar al niño, el llanto, la actividad y la movilidad de las piernas.
- e) La escala CRIES ha sido diseñada para la valoración del dolor posoperatorio en el recién nacido (>32 semanas). Es una escala multidimensional que valora parámetros conductuales y fisiológicos, en la cual se considera necesaria la analgesia cuando la puntuación es mayor de 4, utiliza como parámetros el llanto, el FiO₂ para alcanzar una saturación mayor a 95% (SO₂), frecuencia cardíaca o presión arterial, expresión facial y periodo de sueño.
- f) La escala CHIPPS (Children's and Infant's Postoperative Pain Scale) ha sido diseñada para la valoración del dolor posoperatorio en niños de 0 a 5 años. Es una escala unidimensional (parámetros conductuales) en la cual se considera necesaria la analgesia cuando la puntuación es mayor de 4. Realiza la evaluación mediante los parámetros de llanto, expresión facial, postura del tronco, postura de las piernas e inquietud motora.

En el caso del presente estudio la más indicada fue la CRIES debido a que por ser una investigación enfocada al área pediátrica existía el riesgo en nuestros pacientes de prematuridad.⁵⁷

1.6 Manejo del Dolor Postquirúrgico

En México Bravo y Flores realizaron un estudio doble ciego, prospectivo, multicéntrico observacional en 4 hospitales públicos, en el cual se incluyeron a 400 niños desde recién nacidos hasta 14 años de edad, se identificó que los analgésicos más usados fueron el paracetamol y dipirona en dosis bajas, y los menos frecuentes ibuprofeno y otros antiinflamatorios; 30 recién nacidos no recibieron analgesia, otros recibieron solo una o dos dosis de analgesia y la incidencia y características del dolor fueron pobremente documentados. Concluyendo que el uso de escalas para evaluar el dolor no se documenta. En este sentido se encontró que enfermeras y médicos en formación no tienen las habilidades necesarias para evaluar el dolor y poseen miedo en el uso de dosis elevadas de

analgésicos comunes, indicando así la necesidad de capacitación a los médicos y enfermeras mexicanos para manejo de dolor.⁵⁸

En cuanto al manejo del dolor postoperatorio existen ya diversas pautas las cuales mencionan que su manejo debe de ser preventivo, antes o durante la anestesia, de manera que el despertar sea suave y sin dolor, evitando la excitabilidad neuronal y evitando los fenómenos endocrinos y fisiológicos adversos. Es esencial que el manejo esté a cargo del anesthesiólogo responsable desde el principio, debido a que es el más enterado de lo sucedido durante la cirugía, solo él puede predecir los posibles focos de dolor, dicha predicción dará la pauta de la combinación de los medicamentos que se utilizarán para bloquear el dolor. Una vez que se ha controlado adecuadamente el dolor y que las dosis se han ajustado en forma individual, se dejan infusiones continuas de mantenimiento cada 24 horas. Así mismo se dejarán dosis de rescate en caso de dolor incidental que no están consideradas dentro de las dosis de mantenimiento; esto evitará errores ocasionados por intromisiones de otras personas.⁵⁹

Para el manejo de dolor peri operatorio de orquidopexia se concluyó que un bloqueo de nervio ilioinguinal e infiltración local así como dosis única de diclofenaco rectal, y posteriormente el manejo combinado de paracetamol con ibuprofeno garantizó un alivio de dolor dentro de las primeras 24 a 30 horas postoperatorias.⁶⁰

Una combinación de medicación horaria con medicamentos no opiáceos fue adecuada para lograr el control adecuado del dolor en la mayoría de niños después de cirugía urológica ambulatoria, incluyendo hipospadias y cirugías laparoscópicas menores. Algunos niños recibieron opioides para el dolor. Dado la poca necesidad de opioides y el deseo de no usarlos, se sugiere que se requieren más estudios a gran escala para identificar los factores que predicen el requerimiento de opioides, por lo que las recetas de opioides pueden prescribirse solo para aquellos en quienes es probable que sean necesarios.⁶¹

Los analgésicos con propiedades antipiréticas (por ejemplo, paracetamol, ibuprofeno, etc.) y los opiáceos (por ejemplo morfina, fentanilo, etc.) son los pilares de la terapia del dolor. Para tratar el dolor más difícil, la analgesia epidural continua, utilizando anestésicos locales administrada ya sea sola o en combinación con opioides, puede proporcionar un alivio

profundo con mínimos efectos secundarios sistémicos (por ejemplo, sedación, depresión respiratoria).^{62,63}

El dolor postoperatorio con frecuencia no se trata adecuadamente en los niños tanto en el hospital y en casa después del alta. El dolor tiene consecuencias a corto y largo plazo para niños, sus familias y el sistema de salud. Una mayor comprensión del procedimiento se requiere trayectorias dolorosas postoperatorias específicas para mejorar el manejo del dolor.⁶⁴

Se ha sugerido el uso de paracetamol en combinación con un AINE (diclofenaco) ya que se ha observado que reduce en un 30-40% el requerimiento de opioides de rescate en el postoperatorio, o bien requerirá menor dosis de opioide de rescato que si se administraran por separado cada uno de estos medicamentos.⁶⁵

1.7 Paracetamol y su mecanismo de acción

El dolor es una consecuencia predecible después de los actos quirúrgicos, por lo tanto el manejo del dolor postoperatorio es otro reto para los anestesiólogos, que mal controlado puede conducir a resultados no deseados en ese periodo.⁵⁸

Durante décadas se ha debatido acerca del sitio de acción del paracetamol en los seres humanos. Se ha sugerido que su efecto analgésico ocurre a nivel central mediante la activación de sus vías descendentes serotoninérgicas. Así mismo, se ha propuesto que inhibe selectivamente la Ciclooxygenasa-2(COX-2), y que esto ocurre cuando las concentraciones de sustrato (ácido araquidónico) es baja.⁶⁶

Estas observaciones, dieron lugar a la búsqueda de un sitio de acción del paracetamol en la vía inflamatoria. Una variante de la COX-1 en humanos, a la que se denominó COX-3, se ha identificado predominantemente en cerebro, médula espinal y corazón;⁶⁷ en células epiteliales y monocitos.⁶⁸ Debido a la acción del paracetamol sobre esta enzima, algunos autores han propuesto que la acción de este fármaco ocurre por inhibición de la COX-3; sin embargo, la unión es débil y aún no se ha identificado claramente la acción biológica de dicho fenómeno.⁶⁹

Por lo anterior, se generó la hipótesis de que este fármaco podía actuar en otros sitios. En este sentido, se ha identificado que el paracetamol interactúa con el sistema en

documentado que el efecto de paracetamol sobre los sistemas canabinoides, posiblemente se encuentre sobre el receptor canabinoide (CB¹).⁷⁰

La acción del paracetamol sobre el sistema canabinoide no explicaba algunos otros fenómenos identificados con respecto a este fármaco. Tal es el caso de su actividad sobre el sistema opioide, en donde se ha observado que produce una disminución de la dinorfina A en la corteza frontal. Otros fenómenos reportados son una acción posible sobre los receptores NMDA y de sustancia P.⁷¹

En fechas recientes se ha documentado que en el cerebro y médula espinal, el paracetamol sufre una desacetilación de su amina primaria (p-aminofenol). Esta sustancia es conjugada con ácido araquidónico mediante la hidrolasa del ácido graso-amida (FAAH) para formar el compuesto AM404. Este compuesto es un activador potente de los receptores vanilloides (TRPV1) y un inhibidor de la recaptura celular de anandamida (endocanabinoide derivado de la vía del ácido araquidónico)⁷¹. Esta acción incrementa la concentración de endocannabinoides. La unión de la anandamida sobre los receptores CB₁, se ha asociado a un bloqueo de los receptores serotoninérgicos, sinergismo sobre los receptores opioides, inhibición de los receptores gabanérgicos e inhibición de los receptores dopaminérgicos y α_2 -adrenérgicos. Aunado a lo anterior se ha identificado que al igual que el paracetamol, los cannabinoides tienen un efecto antipirético.⁷²

Otro fenómeno destacable es que el AM404 inhibe a la COX-1 (cicloxigenasa) y a las COX-2 de forma dosis-dependiente; del mismo modo, este compuesto inhibe la formación de prostaglandina E₂ en los macrófagos. Estos eventos explican parcialmente los posibles mecanismos analgésicos del paracetamol.⁷³

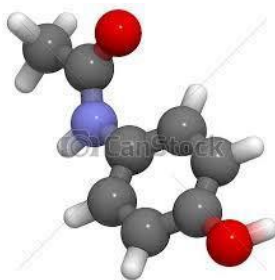


Figura 2. Estructura tridimensional del paracetamol.

Así mismo se demostró que otra sustancia que actúa como un antagonista del receptor CBI, en un nivel de dosis que impide completamente la actividad analgésica de un antagonista selectivo del receptor CBI, impidió también completamente la actividad analgésica del paracetamol.⁷⁴ En el contexto postoperatorio, se ha documentado que la monoterapia con paracetamol posiblemente carezca de utilidad; por el contrario, diversos estudios han identificado que su utilización en combinación con antiinflamatorios no esteroideos u opioides, disminuye la intensidad del dolor y el consumo de rescates.⁷⁰

En cuanto al uso de paracetamol una revisión realizada por un grupo de investigadores de Boston en 2011, concluye que la dosis única tanto de paracetamol intravenoso (IV) como de paracetamol IV proporciona alrededor de cuatro horas de analgesia efectiva en cerca del 37% de los pacientes con dolor postoperatorio agudo. Ambas formulaciones se asocian con pocos eventos adversos, aunque los pacientes que reciben paracetamol IV tienen una incidencia mayor de dolor en el sitio de la infusión que el paracetamol IV.⁷⁵

1.8 Dolor e interleucina-6 en pacientes pediátricos posquirúrgicos

Los valores de IL-6 también han sido relacionados como predictores de lesión renal aguda, en las cirugías de cardiología de niños con padecimientos cardiacos congénitos, encontrado que una elevación mayor de 100 pg/mL a las 2 horas del postoperatorio incrementaba la probabilidad de desarrollo de lesión renal aguda en un 70 % ($p = 0.0161$).⁷⁶

En un estudio realizado, de agosto de 2013 a julio de 2014, a 160 niños menores de 15 años, en un hospital de 3er nivel de cirugía pediátrica se buscó cuantificar los valores urinarios de varios biomarcadores como son la α -2-glicoproteína rica en leucina (LRG), calprotectina, interleucina 6 (IL-6) y sustancia P, con el objetivo de ser utilizados para un diagnóstico más preciso de apendicitis aguda; donde se concluyó con respecto a la IL-6 que su valor tenía un valor diagnóstico similar a los análisis de sangre de rutina e igualmente a la PCR. Una especulación es que la filtración glomerular y/o reabsorción de IL-6 en los riñones explica nuestra falta de resultados significativos.⁷⁷

Un estudio realizado en 2011 a 30 pacientes masculinos de entre 2 y 10 años de edad, cuyo objetivo fue evaluar los efectos del pretratamiento con L-alanil-glutamina (L-Ala-Gln) sobre el estrés oxidativo, control glucémico y respuesta inflamatoria en niños sometidos a

palatoplastia, se concluyó que el pretratamiento con L-Ala-Gln no suprimió el aumento de IL-6, pero redujo el aumento de los niveles de PCR postoperatoria (T5, $p < 0,01$).⁷⁸

Otro estudio realizado en 2017, donde fueron estudiados 25 pacientes con edades entre 6 meses y 11 años, cuyo objetivo fue determinar si la anestesia con isoflurano sin evento quirúrgico causaba inflamación por si sola en los pacientes ya mencionados, midiendo para esto los valores de la citocina IL-1 α antes y después de la exposición a este anestésico, concluyendo que una breve exposición (aproximadamente 60 min) a anestesia general con isoflurano, sin estrés inducido por la cirugía produjo un aumento significativo de IL-1 α en suero, mediante una activación selectiva al marcador de inflamación sistémica (vía IL-1 α).⁷⁹

En 012 se realizó un estudio a 48 pacientes de entre 5 y 17 años el propósito de este estudio fue comparar los niveles de IL-6, mastocitos, EC, 5-HT y sustancia P en la mucosa gastrointestinal de niños con dolor abdominal crónico, con y sin evidencia de enfermedad gastrointestinal inflamatoria. Hubo una diferencia significativa en el recuento de mastocitos ($P = 0.01$) y niveles de Expresión de IL-6 ($P = 0.004$) en aquellos con y sin inflamación en biopsias bajas. Comparando a aquellos sin inflamación, los pacientes con inflamación tuvieron niveles más altos de IL-6 (1.50 ± 0.65 vs 2.35 ± 0.61) mientras que aquellos sin inflamación tuvieron un recuento mayor de mastocitos ($5,00 \pm 2,99$ vs 2.88 ± 1.86). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre aquellos con y sin inflamación para cualquier marcador en las biopsias superiores.⁸⁰

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad las terapias más usadas para manejo de dolor consisten en la asociación de analgésicos, la combinación de dos o más fármacos con diferentes mecanismos de acción logrando una interacción sinérgica, obteniéndose un efecto analgésico suficiente con dosis más bajas y, por lo tanto, reduciendo la intensidad y la incidencia de efectos adversos. Pero el éxito de una combinación de fármacos depende del tipo de dolor al que se dirige (aguda /crónica, inflamatoria, neuropática, cáncer). Los opioides han sido con frecuencia usados en combinación con paracetamol o AINEs para el manejo clínico del dolor agudo y crónico.⁸⁰ Las ventajas que se observan cuando existe una adecuada analgesia postoperatoria son menores complicaciones tanto respiratorias como cardiovasculares, disminución de la respuesta endocrina y metabólica al estrés, rehabilitación temprana, menores complicaciones digestivas y urinarias y menor incidente de dolor agudo cronificado.⁸¹

Es preocupante que en México, hasta donde se tiene conocimiento, ni el gobierno ni las sociedades médicas han emitido o publicado una guía o política para el tratamiento del dolor y ansiedad por procedimientos diagnósticos o terapéuticos en niños. También aquellos procedimientos quirúrgicos ambulatorios son objeto de evaluación analgésica⁸²

Es importante el abordaje del dolor postoperatorio ya que es un problema frecuentemente observado y no es sorprendente observar que 46% de pacientes durante el posoperatorio, se encuentren insatisfechos con la actuación del grupo médico con respecto al alivio del dolor postoperatorio. Así mismo, estudios que evalúan la satisfacción del paciente respecto al alivio del dolor, sugieren que el dolor postoperatorio es infratratado.⁸³ Ya que las dimensiones del dolor interaccionan y covarían para producir una experiencia cualitativamente diferente a la que se puede entender por el análisis de cada una de las dimensiones implicadas⁸⁴ es importante abordar así el dolor postoperatorio, ya que es un problema frecuentemente observado.

En nuestro país no existen estudios acerca del uso de IL-6 y mucho menos existe antecedente de investigación básica o clínica acerca de esta citocina como monitor de dolor, razón importante por la cual se busca encontrar en nuestro medio la verdadera importancia de este biomarcador, y quizá su importancia no sea trascendente solo en el caso de este

grupo etario sino también en pacientes que por alguna causa se enfrenten a limitaciones neurolingüísticas.

Por lo tanto, es necesario que el personal de salud en todos los niveles de atención considere utilizar y evaluar científicamente diferentes estrategias farmacológicas y no farmacológicas para reducir el dolor y la ansiedad causados por procedimientos terapéuticos y/o diagnósticos en los niños⁸⁵

Por tanto la importancia de medir IL-6 radicaré en conocer si existe un marcador biológico que permita conocer si la analgesia indicada es suficiente para aminorar o bien eliminar dolor en un grupo etario que no manifestara de manera clara dolor.

Es así que el dolor como problema con implicaciones psicoafectivas, es de gran relevancia en nuestra población pediátrica, por las emociones que pudiese evocar en un futuro, así como su repercusión en la recuperación del mismo paciente, por lo que es urgente poner especial atención en esta área⁸⁶.

De tal modo que la Academia Americana de Pediatría establece que la evaluación continua del dolor es esencial para un tratamiento del dolor adecuado. Por lo tanto, la evaluación del dolor mediante la escala de conductas y la escala de valoración numérica es un componente importante del protocolo de tratamiento del dolor postoperatorio en neonatos.⁸⁷

Por todo lo anterior la implementación de un programa eficaz y seguro de analgesia perioperatoria requiere evaluación y documentación en forma objetiva, sistemática y periódica del dolor y de la terapéutica empleada. Para lograrlo, se precisa de un protocolo hospitalario que contenga escalas de estimación del dolor y de otras variables asociadas⁸⁸.

Los beneficiados por este estudio serán los pacientes menores de 3 años y pacientes con limitaciones neurolingüísticas.

Uno de los problemas es la dificultad de evaluar dolor en pediatría, especialmente por los problemas del poco desarrollo neurolingüístico, por ello se busca el uso de un monito biológico.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las ciencias biomédicas han asumido tradicionalmente que el dolor es un síntoma, una señal de aviso de algún proceso patológico, que produce en el paciente una necesidad imperiosa de búsqueda de tratamiento; al tiempo que para el terapeuta servirá como indicador diagnóstico del tipo de patología que subyace⁸⁹. De forma que si el organismo no tuviera ningún mecanismo de aviso de este tipo que le informara que se está produciendo un proceso patológico, podrían producirse graves alteraciones e incluso la destrucción de éste. Tenemos entonces que el dolor agudo, es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo, generalmente por un daño tisular somático o visceral, es autolimitado desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve⁹⁰. Tal es una típica respuesta de activación simpática, característica, a su vez, de los estados de ansiedad⁹¹.

En este sentido la evaluación de dolor en niños es un reto clínico por que actualmente no existen instrumentos idóneos. Las limitaciones inherentes a las características neurolingüísticas propias de la edad pediátrica, sobre todo en los primeros 7 años, vuelven difícil evaluar la experiencia dolorosa²⁷. Aun cuando existen escalas para evaluación de dolor, no es posible estar completamente seguros que tan cercana a la intensidad del dolor real es esta evaluación, pues los resultados de la misma son producto de una evaluación subjetiva del personal de enfermería, en muchos casos es casi imposible ser tan acucioso en la evaluación por falta de tiempo, es así que este estudio buscará mediante el monitoreo de un marcador humoral acercarnos a la intensidad del dolor de este grupo de pacientes.

Además que el dolor pone en juego, entre otras cosas, un proceso de comunicación con uno mismo y con los demás, estableciendo los mismos problemas que se presentan en toda comunicación; por lo tanto, para evaluar el dolor en el niño se necesita una decodificación por parte del adulto que lo escucha y examina²⁶.

Debido a que el dolor genera ansiedad relacionada con lo desconocido, esta ansiedad puede ser mayor si el niño ha tenido una experiencia desagradable anterior y puede resultar en una respuesta mayor al dolor.⁹²

Existe un temor irracional por el uso de opioides, por lo que los analgésicos no opioides como el paracetamol y los AINEs desempeñan un papel cada vez más importante como componentes de la analgesia multimodal en niños. Sin embargo, los estudios sobre la seguridad y eficacia de muchos adyuvantes en pediatría siguen faltando, lo que no permite un manejo completo del dolor en este grupo etario⁹³.

Ante el temor que los opioides predisponen a la adicción o que el riesgo de depresión respiratoria es mayor que los beneficios del alivio del dolor, el uso de estos analgésicos se ha visto muy restringido; sin embargo, una gran ventaja acerca de los opioides es que se ha demostrado menor mortalidad y menor número de episodios de hemorragia intracraneal en recién nacidos prematuros. Los opioides y el fenobarbital han mostrado también reducir la respuesta hormonal al estrés ante los procedimientos sistemáticos⁹⁴.

De manera muy relevante se ha mencionado que el dolor asociado a un evento quirúrgico se presenta en cerca de 80% de los enfermos y que 80% presenta dolor de moderado a severo en intensidad. Mediante la EVA la mayor intensidad en estos pacientes es de 7 y promedio de 3.9. Esto sugiere que los enfermos deben iniciar un esquema analgésico durante el periodo postoperatorio. No obstante solo 36% de estos pacientes tuvieron analgesia postoperatoria y 32% esperaron 15 minutos o más, por un analgésico para el alivio del dolor⁹⁵.

Entendiendo a el dolor como una fenómeno multidimensional; es menester evaluarlo de la misma forma, para tener una mayor certeza del adecuado manejo, por tanto se deberá evaluar con escalas clínicas adecuadas a este grupo etario y su probable relación de elevación paralela a un biomarcador como la IL-6, debido a lo ya descrito en la bibliografía, deberemos considerar su cuantificación y así verificar la pertinencia del uso de estas determinaciones en nuestro medio, siendo entonces estas determinaciones una probable solución para un manejo certero del dolor.

III. HIPÓTESIS

Existe relación positiva y significativa entre los niveles de dolor e interleucina-6 en el paciente pediátrico postquirúrgico.

IV. OBJETIVOS

V.1 Objetivo General:

Evaluar los niveles de interleucina-6 y el nivel con dolor en pacientes pediátricos postquirúrgicos del hospital General Pachuca, Hidalgo.

V.2 Objetivos específicos:

- A. Caracterizar a la muestra y sus variables.
- B. Evaluar el nivel de dolor con la escala CRIES, en el paciente pediátrico postquirúrgico.
- C. Cuantificar IL-6 sérica en los pacientes en los mismos tiempos de evaluación del dolor.
- D. Identificar el manejo analgésico postquirúrgico.

V. MATERIALES Y MÉTODOS.

6.1. Características generales de la población.

6.1.1 Diseño del estudio

Estudio longitudinal, observacional, prospectivo, aleatorizado, de cohortes. En la Figura 3 se observa el esquema del diseño del estudio.

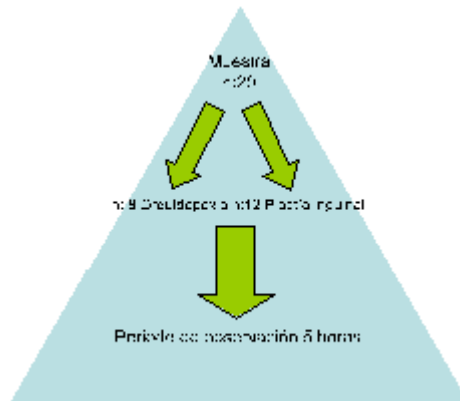


Figura 3. Esquema del diseño del estudio.

6.1.2 Tiempo y lugar

El estudio se realizó de 1° de Mayo del 2014 al 4 de marzo del 2015 en el servicio de cirugía pediátrica del hospital General de Pachuca en 20 pacientes de 0 hasta 3 años 11 meses.

6.1.3 Población del estudio.

Para la realización de este proyecto de investigación se contó con la participación de 20 pacientes pediátricos, que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos de tipo plastía inguinal u orquidopexia.

6.2 Criterios de Selección

6.2.1 Criterios de Inclusión.

- a) Pacientes pediátricos en postoperatorio inmediato de orquidopexia y plastía inguinal del Hospital General de Pachuca.
- b) Ambos sexos en el caso de plastía inguinal.

- c) Edad de 0 a 3 años 11 meses.
- d) Pacientes cuyos padres y/o tutores del menor aceptaron sea incluido en el estudio y firmaron voluntariamente la hoja del consentimiento informado.

6.2.2 Criterios de exclusión.

Pacientes inconscientes, pacientes con procedimiento quirúrgico ambulatorio, pacientes cuyos padres y/o tutores no acepten sean ingresados al estudio.

6.2.3 Criterios de eliminación

Falta de datos de las entrevistas, que presenten infección y que no sea posible obtener el total de muestras sanguíneas.

6.3 Determinación del tamaño de muestra.

Muestreo no probabilístico, a conveniencia por número limitado de casos de este tipo de cirugía en este grupo etario dentro del hospital donde se realizó el estudio.

6.4 Descripción breve de los procedimientos quirúrgicos

6.4.1 Orquidopexia:

Esta operación se realiza en los casos en los que el testículo no desciende a la bolsa escrotal, quedándose en el canal inguinal o dentro del abdomen. La intervención consiste en localizar el testículo, descenderlo y fijarlo a la bolsa escrotal. El testículo que permanece fuera de su lugar habitual (la bolsa escrotal) durante años sufre procesos de atrofia o degeneración maligna, por lo que en algunos casos es necesario extirparlo (orquiectomía); esta decisión solo puede ser tomada en ocasiones intraoperatoriamente. La intervención se realiza con anestesia general. Como el lugar más frecuente de alojamiento es el canal inguinal, el corte se realizará en la zona de la ingle. En este tipo de procedimiento quirúrgico la estancia intrahospitalaria postoperatoria es de 1 a 3 días tras lo cual el paciente será tratado de forma ambulatoria.⁹⁶

6.4.2 Plastía inguinal:

6.4.3

Es la cirugía para corregir una hernia de la pared abdominal, que es una protrusión anormal de órganos internos, por lo general el intestino, a través de un punto débil en una pared muscular del abdomen.⁹⁷

Antes de la cirugía, al paciente se le suministra un sedante para que esté adormecido. Se usa anestesia local o raquídea, de tal manera que no se sienta dolor durante el procedimiento. En algunos casos, dicho procedimiento se lleva a cabo bajo anestesia general, con el paciente dormido y sin sentir dolor.⁹⁷

El cirujano hace una incisión sobre el área de la hernia, reposiciona el tejido u órgano dentro de la pared muscular, repara el tejido muscular y cierra la piel. En muchas reparaciones de hernia inguinal, se utiliza un pedazo pequeño de malla plástica para reparar el defecto en el tejido muscular.⁹⁷

6.5 Consideraciones éticas y legales

El protocolo clínico fue aprobado para su ejecución en el Hospital General de Pachuca por sus comisiones de Ética en Investigación y la Comisión de investigación.

De acuerdo a Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos capítulo I artículo 17, se considera una investigación con RIESGO MINIMO; ya que se utilizaron escalas de valoración visuales, y obtención de muestras sanguíneas menor al 2% del volumen circulante.

Para la protección de los datos del paciente, los participantes fueron identificados únicamente por un número de folio.

En este tipo de investigaciones, de acuerdo con el numeral 14 fracción V del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, los estudios en seres humanos deben contar con el consentimiento informado por escrito. Se proporcionó información a los padres y/o tutores de los participantes y consentimiento informado por escrito; así mismo el investigador les proporcionó a los pacientes y a los padres o tutores

toda la información completa y adecuada de manera escrita, acerca de la naturaleza, propósito, riesgos (investigación con riesgo mínimo) y beneficios (reconocer que existe un problema para recomendar soluciones en el futuro) del estudio. Se les pidió a los padres o tutores su consentimiento informado de manera escrita (anexo 2) para que sus hijos pudieran ingresar en el estudio. Se informó también a los padres o tutores que estaban en libertad de discontinuar en cualquier momento su participación en el estudio. El investigador verificó que únicamente fueran incluidos en el estudio aquellos sujetos que sus padres y/o tutores hubieran dado su aprobación por escrito.

Todos los procedimientos fueron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

6.6 Variables en estudio

En la tabla 1 se describen las variables utilizadas.

Tabla 1. Variables Clínicas

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Fuente
INDEPENDIENTE Procedimiento quirúrgico:	Es la operación instrumental, total o parcial, de lesiones causadas por enfermedades o accidentes, con fines diagnósticos, de tratamiento o de rehabilitación de secuelas	Se obtendrá mediante el registro en el formato de recolección de datos.	Cualitativa Dicotómica 1=Plastía inguinal 2= Orquidopexia	Formato de registro de dolor post-quirúrgico en pacientes pediátricos del hospital General Pachuca.
INDEPENDIENTE Medicación analgésica	Administración metódica de medicamentos con fines terapéuticos.	Nombre, cantidad e intervalo de los medicamentos que haya recibido el paciente antes de que se realizara algún procedimiento	Cualitativa categórica	Hoja de enfermería
DEPENDIENTE IL-6	Es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales, células de la glía y fibroblastos. Localizada en el cromosoma 7, su	Se cuantifico mediante método de ELISA y se registrará.	Cuantitativa continua	Se cuantificará mediante método de ELISA y se registrará.

	liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad dual, antiinflamatoria y proinflamatoria.			
DEPENDIENTE Dolor	Una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con daño potencial o real a un tejido o descrito en términos de tal daño.	Mediante evaluación con escala CRIES directa al paciente y se registra.	Cualitativa ordinal	Formato de registro de dolor post-quirúrgico en pacientes pediátricos del hospital General Pachuca

6.7 Materiales

- Oxímetro de pulso
- Estetoscopio pediátrico
- Cronómetro
- Lector de micro placas capaz de medir la absorbancia a 450 nm, con la corrección longitud de onda fija a 540 nm o 570 nm.
- Micro pipetas de 8 vías.
- Quantikine IL6 HS ®: El instrumento utilizado para procesamiento y cuantificación de IL-6 sérica es el kit Quantikine HS ® cuya sensibilidad es de 95% y su especificidad del 83%, esto según el reporte de su fabricante; se recibió entrenamiento para su uso por expertos en el tema en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, campus Zacatenco.
- Formato único para recolección de datos (anexo 1)
- Para la valoración del dolor se utilizó la escala CRIES.

6.8 Metodología

a).- Caracterización de la muestra con sus variables sociodemográficas

Al ingreso, se tomó nombre completo, edad, fecha y lugar de nacimiento, se verificó la presencia o ausencia aparente del dolor (esto referido por los padres), se interrogó acerca de alguna medicación previa y se le otorgó un número de folio al paciente para identificarlo mediante este número, y así mantener la confidencialidad del paciente.

b).-Evaluación del dolor con escala CRIES

La CRIES es una escala ampliamente utilizada en hospitales que se especializan en cuidados a pacientes pediátricos, esta consiste en la medición de 5 parámetros que se describen en la tabla 2; al momento de ingreso del paciente se realizó la primera valoración con escala CRIES (tiempo cero);

Tabla 2. Escala de valoración de dolor CRIES (Llanto, requerimiento de oxígeno para mantener saturación > 95%, incremento de signos vitales, expresión, periodo de sueño)⁹⁷.

CRIES			
Parámetros	Valoración del dolor		
	0	1	2
Llanto	No	Tono agudo-consolable	Tono agudo-inconsolable
FiO ₂ para SO ₂ >95%	No	< 0.3	> 0.3
FC o TAS	≤ preoperatorio (basal)	< 20% basal	> 20% basal
Expresión	Normal	Muecas	Muevas/gemidos
Periodo de sueño	Normal	Se despierta a intervalos frecuentes	Constantemente despierta
FiO ₂ : Fracción inspirada de oxígeno SO ₂ : Saturación de oxígeno Fc: Frecuencia cardíaca TAS : Tensión arterial sistólica			

Para la obtención de la frecuencia cardíaca se utilizó un estetoscopio y un cronómetro.

La saturación de oxígeno fue cuantificada mediante oxímetro de pulso portátil para el preoperatorio y para las 5 horas postoperatorias, en el transoperatorio se utilizó el oxímetro conectado al monitor de la máquina del anestesiólogo.

A partir del tiempo cero, que es previo a la cirugía y a cualquier estímulo doloroso, como la canalización, se registró la puntuación de la escala CRIES conforme lo solicita en cada rubro, posteriormente a la hora a partir de iniciada la cirugía y 5 horas después.

El valor de los parámetros que solicita la escala CRIES en el tiempo cero (previo a la cirugía) fueron tomados de la hoja de enfermería, los valores a la hora se tomaron de la hoja de anestesiología y del monitor, finalmente los valores del tiempo 3 (a las 5 h de postquirúrgico) se tomaron nuevamente de la hoja de enfermería.

c).- Cuantificación de IL-6

Para este estudio se obtuvieron muestras sanguíneas.

La muestra sanguínea se obtuvo por punción de la vena basílica, al momento de preparación para la cirugía durante el momento de canalización, se sustrajo 5 ml de muestra sanguínea en tubo BD Vacutainer® Serum, y se almacenó hasta recolectar las otras dos muestras a 4°C, obtenidas de la misma vía; al contar ya con las 3 muestras necesarias, se inició su procesamiento.

A los tubos vacutainer con sangre se les retiró el coágulo, se calibraron para ser introducidos a una centrífuga (la centrífuga utilizada mantuvo temperatura a 4°C). Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas a 2500 revoluciones por minuto (RPM) durante 10 minutos; al finalizar se separó el suero con micro pipetas y se almacenó en tubos de polipropileno, almacenándolos en ultra congelado a -70°C antes de llegar a otro laboratorio donde se procesaron, como lo indica el inserto del Quantikine HS®.

La técnica utilizada para esta determinación es ELISA tipo sándwich (figura 4); para la cuantificación de IL6 en este suero obtenido se utilizaron pozos de poliestireno los cuales han sido ya tapizados con un anticuerpo monoclonal específico para la IL- 6 y se realizaron los pasos que a continuación se enuncian (Figura 4):

- Adición de 100 µL de la muestra de suero del paciente, de tal forma que si estaba presente el antígeno, reaccionó específicamente con los anticuerpos fijados al soporte.

- Lavado (4 veces) para eliminar los antígenos que no reaccionaron y los restos de la muestra no fijados.
- Adición de anticuerpos conjugado con la enzima biotina Rt (50 μ l) los cuales reaccionaron con los antígenos añadidos con la muestra problema y que se encontraban fijados a los anticuerpos, incubación durante 2 h.
- Lavado (4 veces) para eliminar los anticuerpos marcados que no hubiesen reaccionado.

Adición de peroxidasa de streptovidina (100 μ l) sobre el que fue capaz de actuar la enzima marcadora, se incubó durante 30 minutos.

- Se realizaron 4 lavados y se agregó el cromógeno tetrametilbenzidina (100 μ l), dejando incubar por 30 minutos, esto reportó una coloración azul (figura 5).
- Se detuvo la reacción con 100 μ l de ácido sulfúrico, que resultó en una solución amarilla (figura 6).
- Se leyó a una longitud de onda de 450 nm en espectrofotómetro



Fig. 4. ELISA Sándwich directo

Tomado de: Curso de introducción a la inmunología (Consultado en Enero 2015)

Disponible en internet: <http://www.sanidadanimal.info/cursos/inmuno2/ca051.htm>

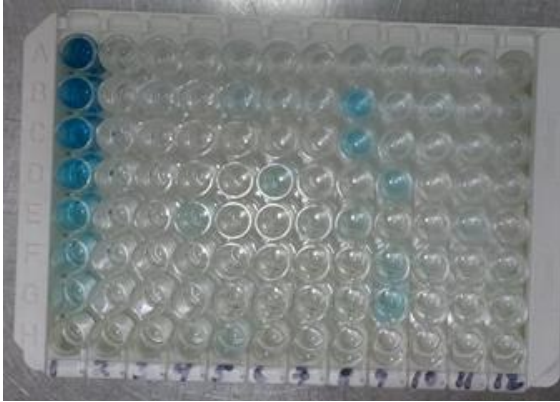


Figura. 5. Placa con muestras previo a solución

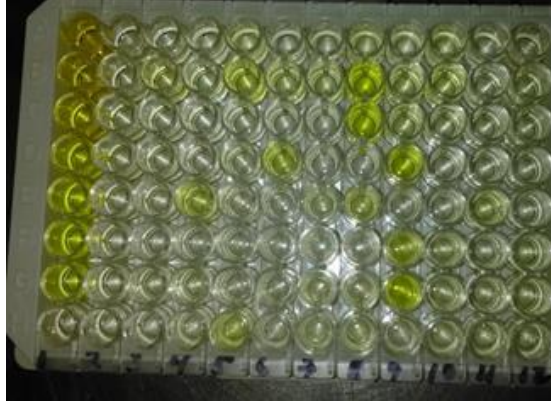


Figura. 6. Posterior a solución de parada

6.9 *Análisis Estadístico*

Los datos fueron capturados y procesados en los software Excel y SPSS. Se realizó estadística descriptiva e inferencial. Se realizó comparación de los promedios de puntajes de la escala CRIES y de concentraciones de IL-6 mediante correlación de Pearson y T de Student, que se obtuvieron durante el tiempo que se observaron. El nivel de significancia para las pruebas fue de $p < 0.01$

VII. RESULTADOS

7.1 Caracterización de la muestra y sus variables sociodemográficas.

Se incluyeron 20 pacientes en el análisis que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron los criterios de exclusión. No fue necesario eliminar ningún paciente. En la figura 7 se muestra la disposición final de los pacientes.

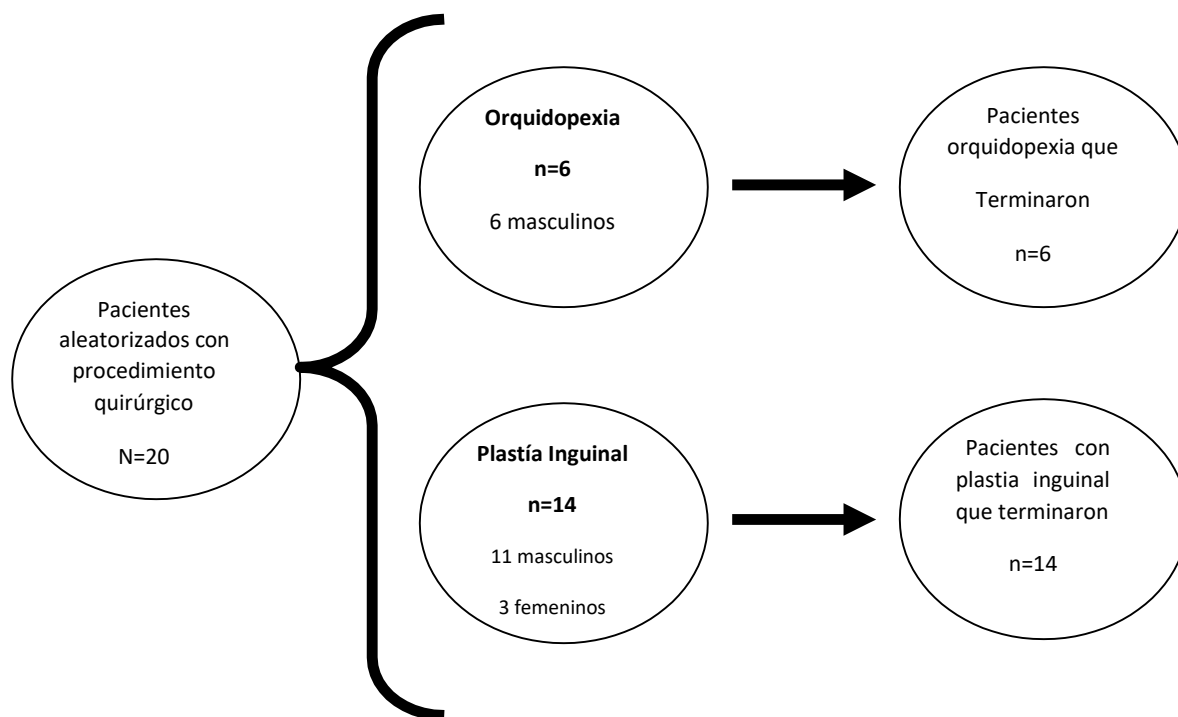


Figura 7. Disposición final de los pacientes del estudio

En la figura 8 se observan las frecuencias por grupo etario de los pacientes en estudio, siendo la mayor entre los 19 y 24 meses.

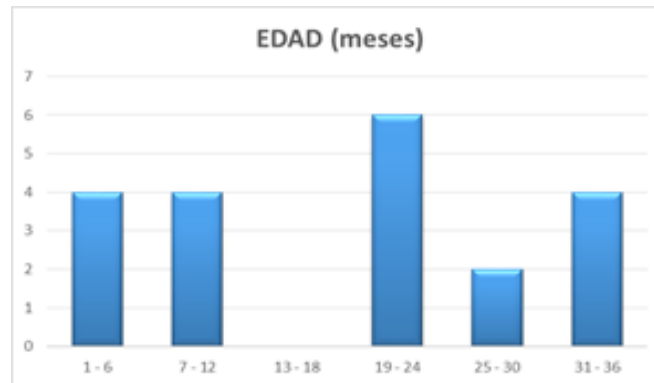


Figura 8. Disposición final de los pacientes por edad

El procedimiento quirúrgico más frecuente fue la plastia inguinal, donde la población incluida fue femeninos y masculinos, siendo este último el género más frecuente en todo nuestro estudio (figuras 10 y 11)



Figura 9. Disposición final de los pacientes del estudio por cirugía.



Figura 10. Disposición final de los pacientes del estudio por sexo

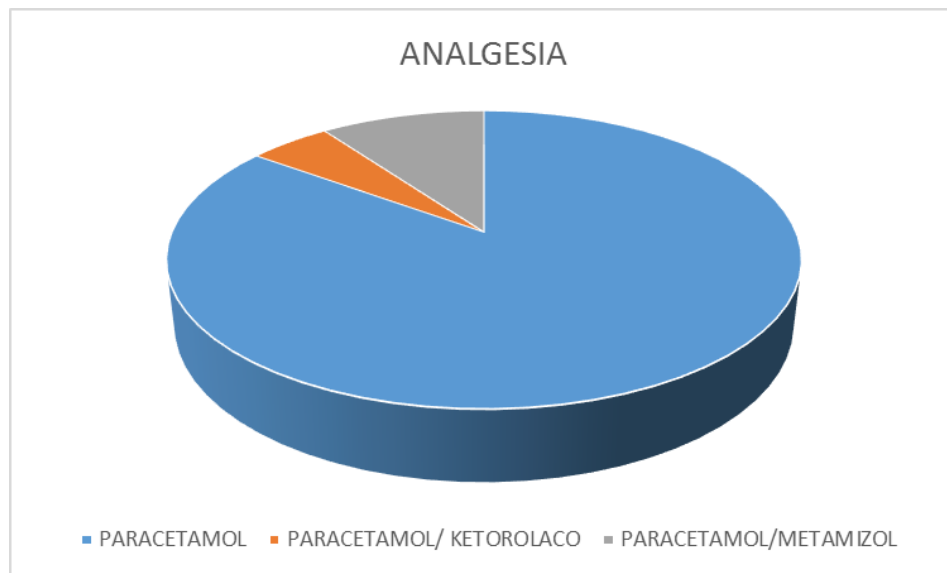


Figura 11. Analgesia postoperatoria.

El medicamento para control de dolor postoperatorio mas frecuente fue el paracetamol, y en su mayoría este fue usado de manera individual (figura 12)

Ningún paciente abandonó el estudio. De los pacientes incluidos en el estudio ninguno tuvo cambio de servicio por alguna complicación derivada de la cirugía y todos fueron dados de alta al cumplir la 8 h de postoperados.

7.2 Características sociodemográficas y basales

De los 20 pacientes estudiados, se reportaron 3 mujeres (20%) y 17 hombres (80%), con un promedio de edad general de 19.1 ± 11.9 meses.

En lo que respecta a la historia clínica de los participantes, solo 4 (20%) pacientes refirieron los padres y/o tutores medicación previa por alguna patología de base, 1 (5%) paciente refirió toma de sulfato ferroso por anemia microcítica hipocrómica, y 3 (15%) de los pacientes refirieron antecedente de haberse obtenido vía cesárea por parto pretérmino con cardiopatía congénita siendo estos medicados con furosemide e hidroclorotiazida.

No se refirió en ninguno de los pacientes toma previa de algún tipo de analgésico y/o antiinflamatorio.

En la figura 3 se presentan las vías usadas para la administración de anestésicos durante el transoperatorio; no se reportó ningún incidente ni accidente durante el acto quirúrgico que pudiese alterar los resultados del marcador en estudio. Los tipos de anestesia utilizados fueron bloqueo subdural, bloqueo epidural y anestesia general.

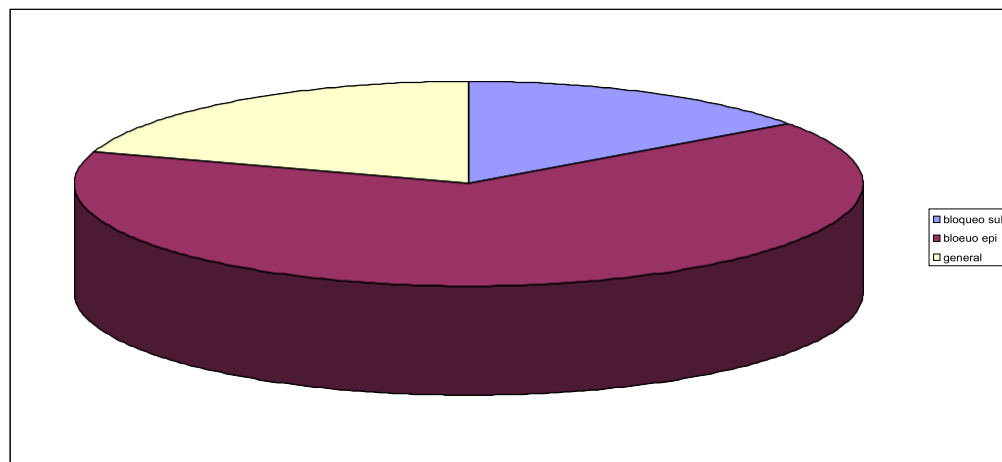


Figura12. Tipos de anestesia utilizada

Bloqueo sub: bloqueo subdural, Bloqueo epi: bloqueo epidural

*Generado de la investigación**

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de la escala CRIES en T1 y T5 (Figura 13) en pacientes sometidos a plastia inguinal.

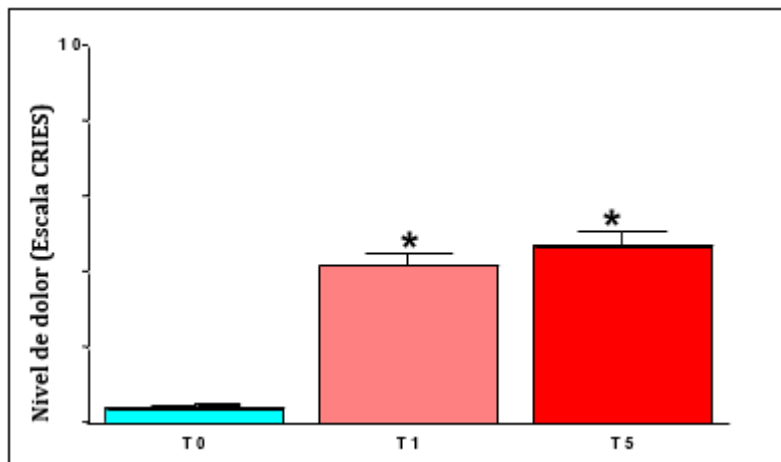


Figura 13. Dolor postoperatorio en 14 pacientes con reparación de hernia inguinal. T0, T1 y T5, respectivamente tiempo cero (basal) 1 y 5 horas después de la cirugía.* $p < 0.05$ en comparación con el T0.

De igual forma se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de la escala CRIES en T1 y T5 (Figura 14) en pacientes sometidos a orquidopexia.

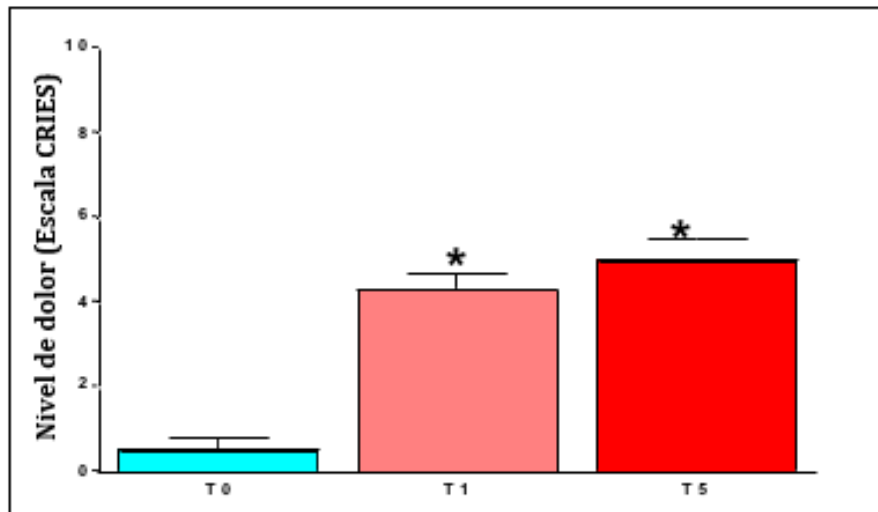


Figura 14. Nivel de dolor postoperatorio en 6 pacientes con orquidopexia. T0, T1 y T5, donde T0 es la basal, 1 y 5 horas posteriores a la cirugía respectivamente.* $p < 0.05$ en comparación con el T0.

En ambos procedimientos quirúrgicos tanto plastia inguinal y orquidopexia hubo diferencias significativa en las puntuaciones de escala CRIES en T1 y T5 (Figura15).

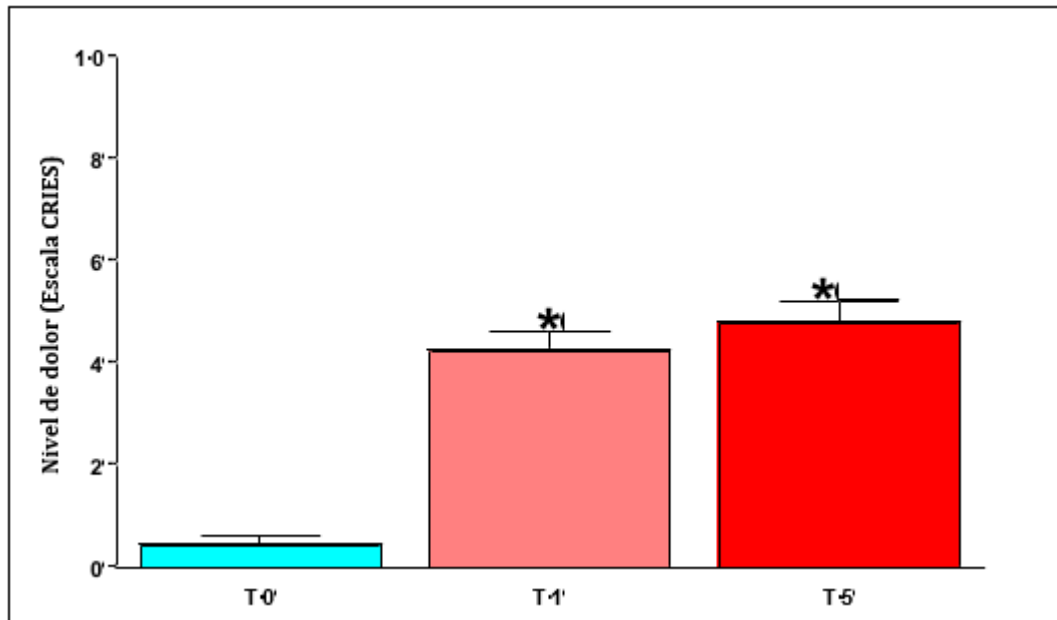


Figura 15. Nivel de dolor postoperatorio en los 20 pacientes. T0, T1 y T5. Donde cero (basal), 1 y 5 horas postoperatorias, respectivamente. * $p < 0.05$ en comparación con el T0.

En el caso de FiO_2 para $SO_2 > 95\%$ se observó una importante variación en T1 con respecto a T0 y T5, este fenómeno se adjudica a la utilización de ventilación mecánica durante el procedimiento quirúrgico 8 (40%) de los casos.

La frecuencia cardiaca registrada en los pacientes previos a la cirugía fue de un promedio de 105 ± 34 latidos por minuto, en el segundo 117 ± 18 latidos por minuto y tercer tiempo 124

± 20 latidos por minuto, en los últimos 2 tiempos hubo un incremento en el promedio de latidos por minuto, las diferencias obtenidas en los diferentes tiempos acerca de este parámetro tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

Durante T1 y T5 no hubo cambios estadísticamente significativos en la expresión facial de los pacientes ($p < 0.05$).

Respecto al periodo de sueño se verifica un puntaje promedio de 1.15 ± 0.67 , sin embargo no fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Al análisis de correlación de dos colas se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre T0 y T1 con valor de $p < 0.01$ así como significativamente diferente T1 y T5 con una $p < 0.01$.

Es evidente la diferencia en las puntuaciones obtenidas en los tres momentos así como una dispersión bastante importante a partir de la media en cada momento.

En el primer periodo o T0 se observaron puntuaciones totales de evaluación con CRIES no mayores a los 2 puntos, ya que en este primer periodo 3 casos (15%) reportan una puntuación de 1 y 3 casos más (15%) reportan una puntuación de 3, siendo el resto (70%) su puntuación final de 0.

Respecto al segundo periodo o T1 se observaron puntuaciones totales de hasta 8, reportando dicho sea de paso 1 caso (5%) con puntuación final de 8, 1 caso (5%) con puntuación final de 7, con puntuación de 6 (25%) 5 casos, puntuación de 5 (15%) 3 casos, con puntuación de 4 (25%) 5 casos, lo cual tomando en cuenta que el punto de cohorte para esta escala utilizada es 4 como indicativo de dolor, tenemos que el 75% de los pacientes cursó con dolor a la hora de pos operados.

Respecto al segundo periodo o T5 observamos puntuaciones totales de hasta 8, reportando dicho sea de paso 1 caso (5%) con puntuación final de 8, 2 caso (10%) con puntuación final de 7, con puntuación de 6 (25%) 5 casos, puntuación de 5 (10%) 2 casos, con puntuación de 4 (30%) 6 casos, por lo tanto se puede concluir que el 80% de los pacientes cursó con dolor a las 5 horas de postoperados.

7.3. Cuantificación de IL-6 sérica en los pacientes.

En la tabla 3 se muestra las concentraciones promedio así como su desviación estándar media de IL-6 por pg/ml determinadas en los 20 pacientes en cada tiempo previo a la intervención quirúrgica, a la hora posterior al procedimiento quirúrgico y a las 5 horas posteriores al procedimiento quirúrgico en los 20 pacientes del estudio.

Tabla 3. Concentraciones séricas obtenidas de la IL-6 en los 20 pacientes.

IL-6 (pg/ml)			
Paciente	IL-6 (T0)	IL-6 (T1)	IL-6 (T5)
PROM	0.0885	0.828	3.166
DEM	0.39578403	1.53412619	4.43830385

La concentración de IL-6 fue estadísticamente significativo en T5, no encontrando así concentración estadísticamente significativa en T1; comparados con el valor basal de T0 (figura 16) en el grupo de plastia inguinal.

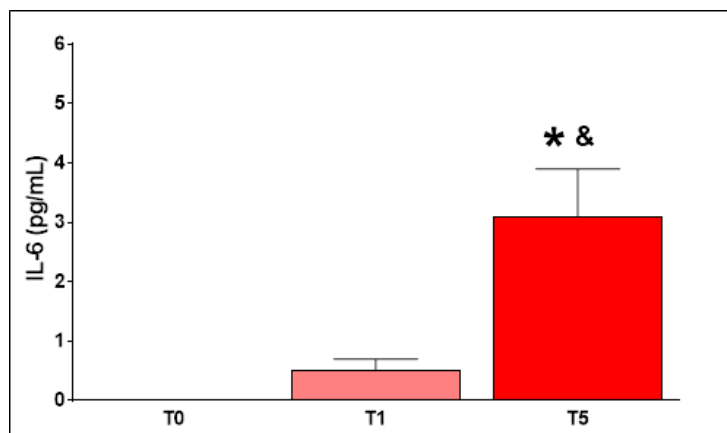


Figura 16. Concentración postoperatoria de IL-6 en 14 pacientes con reparación de hernia inguinal. T0, T1 y T5. Donde cero (basal), 1 y 5 horas postoperatorias, respectivamente. * $p < 0.05$ en comparación con el T0.

La concentración de IL-6 fue estadísticamente significativo en T5, no encontrando así concentración estadísticamente significativa en T1; comparados con el valor basal de T0 (figura 17) en el grupo de orquidopexia.

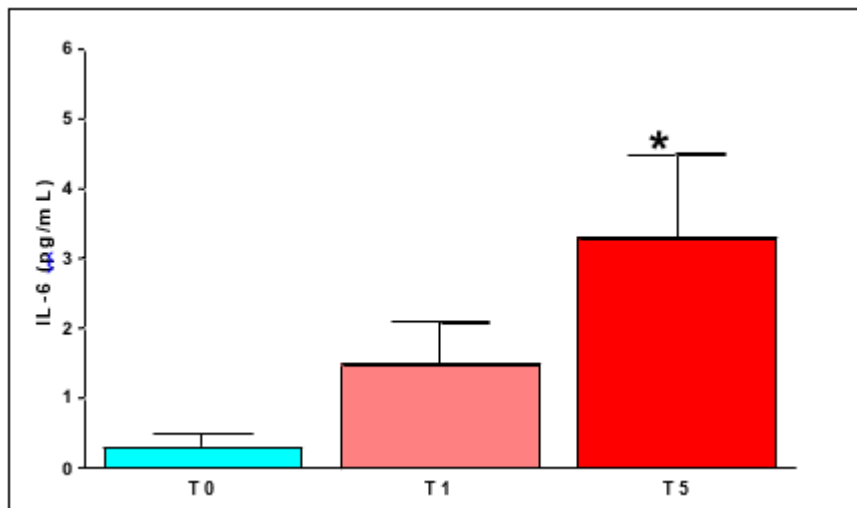


Figura 17. Concentración postoperatoria de IL-6 en 6 pacientes con orquidopexia. T0, T1 y T5. Donde cero (basal), 1 y 5 horas postoperatorias, respectivamente. * $p < 0.05$ en comparación con el T0.

La concentración de IL-6 no fue estadísticamente significativo en T1 y hubo una diferencia en la concentración de IL-6 estadísticamente significativa en T5, comparados con el valor basal de T0 (Figura 18).

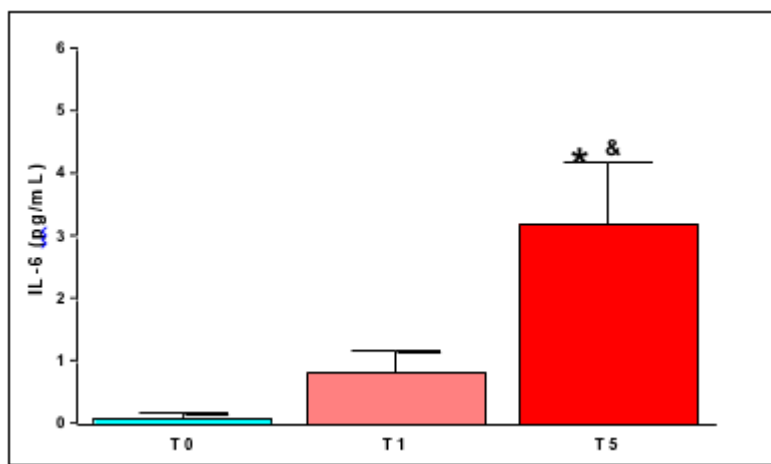


Figura 18. Concentración postoperatoria de IL-6 en los 20 pacientes. T0, T1 y T5. Donde cero (basal), 1 y 5 horas postoperatorias, respectivamente. * $p < 0.05$ en comparación con el T0

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Es un hecho que varios grupos médicos están preocupados por un adecuado control del dolor en la población pediátrica.^{60, 61, 81, 84} En la última década el estudio de biomarcadores como interleucinas ha sido de amplio interés para la investigación en pacientes pediátricos ya sea para tratar de predecir severidad⁷⁷, daño renal⁷⁶, o daño por exposición a algunos anestésicos⁷⁹, con el fin de evitar complicaciones en la población de interés para este estudio.

De acuerdo a Marugan las concentraciones obtenidas de IL-6 en este estudio no son estadísticamente significativas ya que los valores obtenidos se encuentran dentro de los parámetros de normalidad obtenidos por ellos, es probable que esta diferencia se deba a que utilizaron un intervalo amplio de edad de 1 a 149 meses contra el del presente estudio que va de 0 meses a 71 meses; otro factor que se sugiere con influencia probable sobre estos resultados es que de la población en estudio 20 % fueron prematuros.⁵⁶ Es probable que el punto de cohorte en la población pediátrica mexicana sea diferente a la revisada, debido a que al fungir como sus propios controles (T0) encontramos de manera frecuente valores de cero o bien ninguno de los pacientes obtuvo un valor mayor a 2 pg/ml.

A 2 pacientes del estudio se les administró como parte de sus anestésicos isoflurano, en ambos se observó un incremento en las concentraciones de IL-6, sin embargo ninguno de los niveles estuvo por encima de los considerados normales de acuerdo a la literatura consultada, contrario a lo que asevera un estudio realizado en 2017 donde se observó un incremento importante en IL-6 con la simple exposición a isoflurano aun sin intervención quirúrgica⁷⁹.

Tres de los pacientes con patologías congénitas concomitantes a pesar de tener un resultado más elevado, se observó el mismo patrón de comportamiento que del resto de la muestra estudiada, esto probablemente corresponda con lo afirmado por Henderson⁸⁰ quien explica que patologías que causen procesos inflamatorio causaran incremento de IL-6, como son en este caso las cardiopatías y la condición de prematuridad.

Las concentraciones de interleucina en el primer tiempo oscilaron de 0 pg/ml a 1.77 pg/ml, es decir toda la población fue negativa, de acuerdo al punto de cohorte que indica la literatura revisada⁵⁶; en el segundo tiempo nuestros resultados se mantuvieron entre 0 pg/ml

y 4.51 pg/ml, mientras que en el tercer tiempo también obtuvimos resultados de 0 pg/ml hasta 12.66 pg/ml. Sin embargo, de acuerdo al análisis estadístico realizado la concentración de IL-6 en ambos procedimientos quirúrgicos fue estadísticamente significativa en T5 con relación a T0 y T1.

Es importante hacer énfasis en que ningún paciente obtuvo concentraciones mayores a 100 pg/ml en ninguna medición, lo que podría indicarnos un buen pronóstico por lo menos en cuanto a un probable daño renal postoperatorio, de acuerdo a lo descrito en la bibliografía en una investigación realizada en 2013.⁷⁶

Las diferencias en las mediciones de CRIES en los pacientes postoperados de plastia inguinal entre T0 con T1 y T5 fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) así mismo en el caso de pacientes postoperados de orquidopexia las diferencias de T1 y T5 con respecto a T0 fueron estadísticamente significativas.

Se continua realizando control de dolor con monoterapia⁶² y sin adecuado o nulo monitoreo de dolor en esta población⁶⁰ se encontró en su mayoría manejo con paracetamol únicamente, solo en 2 pacientes un manejo combinado con metamizol o ketorolaco.

El medicamento indicado para la analgesia postoperatoria en el 100% de nuestras muestras fue paracetamol a dosis 15 mg/kg y se encontró que a pesar de ello en T1 es decir a la hora de postoperado el 75% de los pacientes cursaba con dolor, de acuerdo con el punto de cohorte de CRIES y en el tercer tiempo T5 el 80% de los casos cursó con dolor postoperatorio; en este sentido podemos proponer que el comportamiento de la concentración de IL-6 en la población pediátrica mexicana en niveles basales difiere de los revisados en las literaturas, la dosis de acuerdo a las literaturas consultados es adecuada⁵⁸ sin embargo la monoterapia para control del dolor debe quedar de lado pues se ha demostrado^{59,62, 63} que es ideal la terapia combinada para control y manejo de dolor perioperatorio, esto demuestra que no se está tomando en cuenta la nueva literatura para control y manejo de dolor o que se toma muy poca importancia en una población que no tiene una queja verbal establecida.

IX. CONCLUSIONES

Los resultados de la presente investigación nos permiten concluir que:

El comportamiento del equipo quirúrgico en cuanto monitoreo de dolor, en el medio que se realizó el estudio, es muy limitado debido a falta del uso sistematizado de escalas para monitoreo de dolor.

Existe diferencia significativa entre los puntajes de CRIES en los tres tiempos medidos con una $p < 0.05$, una diferencia significativa de concentración de IL-6 en T5 con respecto a T0 $p < 0.05$, sin embargo a pesar de existir las diferencias significativas ya reportadas en la concentraciones de IL-6, de acuerdo a la literatura consultada los valores caen dentro de la normalidad.

La diferencia éntrelos tres momentos en las concentraciones de IL_6 fueron significativas entre T0 y T1 con una $p < 0.01$ y entre T0 y T5 $p < 0.006$; además existe una correlación positiva entre T1 y T5 (0.1).

Existe una correlación positiva entre puntajes de escala CRIES y concentraciones de IL-6 ($p = 0.2$).

X. RECOMENDACIONES

Se considera como una opción establecer un punto de cohorte para población pediátrica mexicana, debido a nuestras observaciones de las concentraciones en el momento previo al evento quirúrgico.

Se considera importante realizar este estudio en una muestra mayor y visualizar la opción de realizarse en saliva, para evitar someter a un evento traumático adicional al paciente.

Debido a estas observaciones se cree importante la cuantificación de IL-1 así como TNF α , para observar el comportamiento en respuesta al dolor postoperatorio.

Con base en el análisis estadístico se considera viable la utilización de esta interleucina como un monitor biológico de dolor y quizá no solo postoperatorio sino debido a otras causas.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Grande A. El dolor en la historia Rev. Soc. Esp. Dolor. 1999; 6:261-2.
2. IASP Subcomite on Taxonomia. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl.1986; 3:S1-226.
3. Hutchinson RW. Challenges in acute post-operative pain management in the ED. Topics Emerg Med 2002; 24:10-18.
4. Merrill C, Elixhauser A. Procedures in U.S. Hospitals, 2003. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and.
5. Lininger SM. Managing pain in the older adult patient: Pain management in the ED. Topics Emerg Med 2002; 24:10-18.
6. Gan TJ, et al. Patient preferences for acute pain treatment. Br J Anaesth 2004;92:681-688.
7. Barcena FE. Manejo del dolor pediátrico en el centro de salud. RevPediatr Aten Primaria Supl. 2014;(23):37-43.
8. Gibbins S, Stevens B, McGrath PJ, Yamada J, Beyene J, Breau L, et al. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. Neonatology 2008;93(1):10–8.
9. Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of p a in in human neonates. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2006;11(4):268–75.
10. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. Nature Clinical Practice. Neurology 2009;5(1):35–50. [PUBMED:19129789], Hall 2012 Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. Clinics in Perinatology 2012;39(1):239–54. [PUBMED: 22341549].
11. Porter FL , Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. Journal of Developmental and Behavioral. Pediatrics 1999;20(4):253–61. [PUBMED: 10475600]
12. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. Annals of Neurology 2012;71(3):385–96. [PUBMED: 22374882; Vinall 2012 Vinall J, Miller SP, Chau V, Brummelte S, SynnesAR, Grunau RE. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. Pain 2012;153(7):1374–81. [PUBMED: 22704600].

13. Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. *Clinics in Perinatology* 2012;39(1):239–54. [PUBMED: 22341549]
14. Carbajal RA, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, Saizou C, Lapillonne A, Granier M, Durand P, Lenclen R, Coursol A, Hubert P, de Saint Blanquat L, Boëlle PY, Annequin D, Cimerman P, Anand KJ, Bréart G. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008; 300(1):60-70.
15. Dihle A, Helset S, Paul SM, Miaskowski C. The exploration of the establishment of cut points to categorize the severity of acute postoperative pain. *Clin J Pain* 2006; 22:617-24.
16. Donovan M, Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain* 1987; 30:69-87.
17. Guevara- López U, Covarrubias-Gómez A, Hernández Ortiz A, Grupo de consenso para el desarrollo de los parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo. *Rev. Mex. Anest.* 2004; 27:200-4.
18. Ducharme J. Acute pain and pain control: state of the art. *Ann Emerg Med*. 2000. 35(6):592-603.
19. Woolf CJ. Neuropathic pain: an etiology, symptoms mechanisms and management. *Lancet*. 1999; 353:1243-1255.
20. Woolf C, Bennett G, Doherty M y Cols. Towards a mechanism based classification of pain. *Pain*. 1998; 77:227-229.
21. Moreno C, Prada D. Fisiopatología del dolor clínico. Colombia. Asociación Colombiana de neurología; 2004.
22. Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. *NatureReviews/Neuroscience* 2001; 2:83-91.
23. Arydol. Dolor Crónico Intenso. [Actualización enero 2008; acceso noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.arydol.es/dolor-cronico-intenso.php#bibliografia>
24. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Progress in neurobiology*. 1999; 57(1):1- 164.
25. Walco G. Pain and the primary pediatric practitioner. In: Walco G, Golschneider K. *Pain in children a practical Guide for primary*. Totowa NJ: Human Çipress; 2008.
26. Vallejo, M., Comeche, M. Evaluación y tratamiento psicológico del dolor crónico, UNED. 1994.
27. Julius D, Basbaun A. Molecular Mechanism of Nociception *Nature*. 2001; 413(6852):203-210.

28. Winskill R AD. Minimizing the 'ouch'—A strategy to minimize pain, fear and anxiety in children presenting to the emergency department. *Australasian Emergency Nursing Journal*. 2008; 11(4):184-88.
29. Merskey H, Bugduk N. Clasificación de dolor crónico. Descripción de síndromes de dolor crónico y definiciones de términos de dolor. 1994; 2ª ed.
30. Chóliz M. El dolor como experiencia multidimensional: La cualidad motivacional-afectiva. *Ansiedad y Estrés*. 1994; 01:77-78.
31. Ramos Mejía JM. El dolor postoperatorio. Conceptos básicos y fundamentos para un tratamiento adecuado. *Rev Del Hospital General de Agudos [serial online]* 2003. [Acceso el 21 de enero de 2009]. Disponible en: [http:// www.ramosmejia.org.ar](http://www.ramosmejia.org.ar).
32. Muñoz-Blanco F, Salmerón J, Santiago J y Marcote C. Complicaciones del dolor postoperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2001; 8: 194-211.
33. Pérez Y, Álvarez G, Peñalta R, García M, García del Valle S. Complicaciones en el tratamiento del dolor postoperatorio con analgesia continua. *Rev. Enfermería* 2005; 13.
34. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005; 95 (1): 43-51.
35. Martínez VJ, Torres ML. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *RevSocEsp Dolor* 2000; 7 (7): 465-76.
36. Cousins MJ, Power I, Smith G. Paina persistent problem. *Reg ANESTH PainMed* 2000; 25 (1): 6-21.
37. Ortega JL, Neira F, Sánchez del Río M. Fisiología del dolor. En: Torres LM, Aguilar JL, de Andrés JA, eds. *Anestesia y Reanimación*. Madrid: Arán Ediciones, SA, 2001. p. 685-734.
38. RowlingSon JC. Postoperative pain: to diversify is to satisfy. *AnesthAnalg* 2005; 101 (5 S-Suppl): S1-S4.
39. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 87 (1): 88-98.
40. Gosselin RD, Dansereau MA, Pohl M, Kitabqi P, Beaudet N, Sarret P, et al. Chemokine network in the nervous system: A new target for pain relief. *CurrMedChem*. 2008; 15:2866–75.
41. Sommer C, White F - Cytokines, Chemokines, and Pain, em: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F et al. – *Pharmacology of Pain*. 1st Ed, Seattle, IASP Press, 2010;279-302.
42. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA – A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *ClinMicrobiolRev*, 1997;10:742-780.
43. Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000;127:117-126.

44. Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA et al. – Cytokines for surgeons. *Am J Surg*, 2002;183:268-273.
45. Moreno Brea MJ, Mico JA. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular. *ReumatolClin*. 2009; 5(S2):1–4.
46. Schäfers M, Geis C, Svensson CI, Luo ZD, Sommer C. Selective increase of tumour necrosis factor-alpha in injured and spared myelinated primary afferents after chronic constrictive injury of rat sciatic nerve. *Eur J Neurosci*. 2003; 17:791-804.
47. Kleinschnitz C, Brinkhoff J, Sommer C, Stoll G. Contralateral cytokine gene induction after peripheral nerve lesions: Dependence on the mode of injury and NMDA receptor signaling. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005; 136:23-28.
48. DeLeo JA, Colburn RW, Rickman AJ. Cytokine and growth factor immunohistochemical spinal profiles in two animal models of mono neuropathy. *Brain Res*. 1997 6; 759(1):50-7.; 6(759(1)):50-57.
49. Szczepanik EM, Serednicki W, Siedlar M, Czupryna A. Pentoxifylline does not affect nociception if administered postoperatively. *Pol J Pharmacol*. 2004; 56:611-616.
50. Barros OC, Kimiko RS, Machado IA, Gerola LR, Salomão R. Citocinas y Dolor. *RevBrasAnesthesiol*. 2011; 61(2):138-142.
51. Carvalho B, Aleshi P, Horstman D.J., Angst M.S. Effect of a preemptive femoral nerve block on cytokine release and hyperalgesia in experimentally inflamed skin of human volunteers. *RegAnesthPainMed*. 2010; 35(6):514-519.
52. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, AntoniĆ R, Kuiš D, Glažar I, Städtler P. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *LasersMedSci*. 2013; 28(1):297-301. doi: 10.1007/s10103-012-1149-5.
53. Tütüncü AC, Korkmaz Ö, Ekici B, Köksal GM, Altintaş F, Kaya G. Effects of Preemptive Epidural Infusion on Cytokine. Response and Postoperative Pain in Pediatric Patients. *The Medical Bulletin of Haseki*. 2013;51:162-167
54. Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Bowles W, Ho V, Ondrey F. A comparison of the pro-inflammatory, NF-kappaB-dependent cytokines: TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. *ClinImmunol* 2005; 114:278–283
55. Dominguez TB, Alcocer DB, Moreno AM, Ayala GF, Rubalcava PG, Olvera LY. IL6 salival, emociones y dolor. "Fronteras de la Psicología del dolor: Citocinas y emociones". 2013; 1-7.
56. Marugán MJM, Suárez RMA, Rodríguez FLM, y Cols. Niveles normales de interleukinas 6 y 8 en suero y orina de niños sanos asintomáticos. *BSCP Can Ped*. 2006; 30(3):47-55.

57. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Delille-Fuentes R, Hernández-Ortiz A, Carrillo-Esper R, Moyayo-García D. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo perioperatorio. *CirCir* 2005; 73:223-232
58. Guevara LU. Taxonomía y estimación del dolor, manejo terapéutico del dolor. 2013; I: 15-16.
59. Bravo M, Flores Z. Errors in managing postsurgical pediatric pain in Mexico. *J PainPalliatCarePharmacother*. 2011; 25(2):160-164
60. Martínez AV. Dolor Agudo Posoperatorio en Niños. Parte II. Tratamiento. Foro de Investigación y Tratamiento del Dolor para la Comunidad Médica.2011
61. Sabed et al. Pain Management for Unilateral Orchidopexy in Children: An Effective Regimen. *World J Surg* (2009) 33:603–606.
62. Schröder A, et al., Postoperative pain and analgesia administration in children after urological outpatient procedures, *Journal of Pediatric Urology* (2018),<https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.11.014>.
63. Kost-Byerly S, Jacksona E, Yaster M, Kozlowski L, Mathews R, Gearhart J. Perioperative anesthetic and analgesic management of newborn bladder exstrophy repair. *Journal of PediatricUrology*. 2008; 4:280-285.
64. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol*. 2015 Feb;68(1):3-12
65. Wilson AC. A prospective audit of pain profiles following general and urological surgery in children. *Pediatric Anesthesia*. 2017;27:1155–1164.
66. Walker S. Pain after surgery in children: clinical recommendations. *CurrOpinAnaesthesiol*. 2015 October; 28(5): 570–576. [doi:10.1097/ACO.0000000000000227.]
67. Whelton A. Appropriate analgesia: an evidence-based evaluation of the role of acetaminophen in pain management. *Am J Ther* 2005; 12:43-45.
68. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *ProcNatlAcadSci USA* 2002; 99:13926-31.
69. Hla T. Molecular Characterization of the 5-2 KB isoform of the human cyclooxygenase-1 transcript. *Prostaglandins* 1996; 51:81-5.
70. Schwab MJ, Schluesener J, Laufer S. COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet* 2003; 361:981-3.
71. Ottani A, Leone S, Sandrini M. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006; 531:280-1.

72. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006; 12(3-4):250-75.
73. Ovadia H, Wohlman A, Mechoulam R, Weidenfeld J. Characterization of the hypothermic effect of the synthetic cannabinoid HU-210 in the rat. Relation to the adrenergic system and endogenous pyrogens. *Neuropharmacology.* 1995; 34(2):175-80.
74. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B, Acetaminophen: Old drug, new warnings. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 19-27.
75. Tzortzopoulou A, McNicol ED, Cepeda MS, Francia MBD, Farhat T, Schumann R. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD007126.
76. Miklaszewska M, et al. Serum Interleukin 6 Levels as an Early Marker of Acute Kidney Injury in Children After Cardiac Surgery. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22, 3, 377–386.
77. Salo M, et al. Urinary biomarkers in pediatric appendicitis. *Pediatr Surg Int* (2016) 32:795–804.
78. Ferreira J, et al. L-alanyl-glutamine pretreatment attenuates acute inflammatory response in children submitted to palatoplasty. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 26 (1) 2011: 72-76.*
79. Emmett E, et al. Selective induction of IL-1 β after a brief isoflurane anesthetic in children undergoing MRI examination. *J Anesth* (2017) 31:219–224 [DOI 10.1007/s00540-016-2294-y]
80. Henderson WA, Inverse relationship of interleukin-6 and mast cells in children with inflammatory and non-inflammatory abdominal pain phenotypes. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2012; December 15; 3(6): 102-108.
81. Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol and Exp Ther.* 2001; 298(3): 865–872.
82. Ortiz M, Molina M, Arai Y. Analgesic Drugs Combinations in the Treatment of Different Types of Pain. *Pain Research and Treatment.* 2012; 2012:1-2.
83. Ortiz MI. Dolor y ansiedad por procedimientos en pacientes pediátricos ¿tenemos todo bajo control o nunca se ha tenido? *Medwave.* 2012; 12(1):1-2.
84. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality Improvement Guidelines for the treatment of acute pain and cancer. *JAMA.* 1995; 274:1874-1880.
85. Fernández, E. y Turk, D.C. (1992): Sensory and affective components of pain: Separation and synthesis. *Psychological Bulletin*, 112, 205-217.
86. Chidambaran V SS. Pediatric acute and surgical pain management: recent advances and future perspectives. *International anesthesiology clinics.* 2012; 50(4):66-82.

87. Ceelie I, de Wildt SN, de Jong M, y Cols. Protocolized post-operative pain management in infants; do we stick to it? *European journal of pain*. 2012; 16(5):760-766.
88. Guevara LU, Covarrubias GA, y Cols. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo perioperatorio. *CirCiruj*. 2005; 73(3):223-232.
89. Rocha EM, Marche TA, Von Baeyer CL. Anxiety influences children's memory for procedural pain. *Pain research and management: the journal of the Canadian Pain Society = journal de la societecanadienne pour le traitement de la douleur*. 2009; 14(3):233-237.
90. Chóliz, M. (1994): El dolor como experiencia multidimensional: la cualidad motivacional afectiva. *Ansiedad y Estrés*, 0, 77-88.
91. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds).
92. Sternbach, R.A. (1978): Clinical aspects of pain. En R.A. Sternbach (Ed.), *The psychology of pain*. N.Y.: RavenPress.
93. Smith EA, et al. Standard orchidopexy techniques and microvascular orchidopexy. En: Frank JD, Gearhart JP, Snyder HM. *Operative pediatric urology*. (II ed.) Churchill Livingstone 2002: 258-271
94. McVay CB. Reparación de la hernia inguinal mediante el ligamento de Cooper. En: Baker-Fischer. *El dominio de la Cirugía*. Vol 2. Ed. Panamericana; 1991: cap. 155:1655-1669.
95. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5:53-61.
96. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol*. 2015 Feb;68(1):3-12

VI. ANEXOS

HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN

Anexo 1

FORMATO DE REGISTRO PARA MANEJO DE DOLOR EN PÁCIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

No. Exped. Paciente:____Género: Masculino____ Femenino____

Edad_____Lugar de origen_____

Diagnóstico_

Dolor previo_____

¿Se medicó el dolor previo? Si_____No _____

Medicación previa:_____Anestésicos:_____

Procedimiento Quirúrgico: _____

Medicación_

Cuadro 2. CRIES (Crying, Requires oxygen to maintain saturation > 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness). Puntuación para medir el dolor en el recién nacido postoperado

Parámetros	Valoración del dolor en el recién nacido		
	0	1	2
Llanto	No	Tono agudo-consolable	Tono agudo-inconsolable
FiO ₂ para SO ₂ >95 %	No	< 0.3	> 0.3
FC o TAS	≤ preoperatorio (basal)	< 20% basal	> 20% basal
Expresión	Normal	Muecas	Muecas/gemidos
Período de sueño	Normal	Se despierta a intervalos frecuentes	Constantemente despierta

FiO₂ fracción inspirada de oxígeno
SO₂ saturación de oxígeno
FC frecuencia cardíaca
TAS tensión arterial sistémica
Tomado y modificado de referencia 11

5h después de analgesia:

Puntuación Escala:

Tiempo 0:_____

1h después de
analgesia:_____

5h después de
analgesia: _____

Concentración de IL-6:

Tiempo 0 (basal) : _____

1h después de analgesia: _____

Anexo 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Apellido Paterno:

Apellido Materno:

Nombre(s):

Teléfono: Folio ó Número de identificación:

Domicilio:

Fecha:

“Evaluación de los niveles de dolor e interleucina-6 en el paciente pediátrico postquirúrgico del Hospital General Pachuca, Hidalgo”

Investigador: Médico. Sheilla Téllez Cruz

- Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

El menor a su cargo ha sido seleccionado para participar en un estudio de investigación, para evaluar los niveles de dolor e interleucina-6 en el paciente pediátrico postquirúrgico del Hospital General Pachuca, Hidalgo.

El protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de el Hospital General de Pachuca

Se sabe que el dolor en sus diversas modalidades es una de las causas más frecuentes de consulta médica en nuestro país; por su elevada frecuencia ha sido considerado un problema de salud pública.

Un manejo deficiente del dolor peri operatorio es causa de graves complicaciones médicas, estancia hospitalaria prolongada y sufrimiento innecesario; por esta razón, resulta importante aplicar las mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento.

Por tal motivo en la última década se incluyó en la farmacopea de los EE. UU., un número considerable de fármacos analgésicos para el control del dolor agudo

En el sistema nervioso, la interleucina 6 (IL-6) es importante en la fisiología de la nocicepción y en la fisiopatología del dolor, esta interleucina alcanza concentraciones plasmáticas importantes en 60 minutos, con un pico entre 4 y 6 h posterior a la lesión.

I. Justificación y Objetivo

El dolor es un síntoma, una señal de aviso de algún proceso patológico. La evaluación del dolor en niños es un reto clínico por que actualmente no existen instrumentos idóneos. Las limitaciones inherentes a las características neurolingüísticas propias de la edad pediátrica, sobre todo en los primeros 7 años, vuelven difícil evaluar la experiencia dolorosa, por ello es necesario evaluar el dolor en forma multidimensional.

Con base en la siguiente pregunta de investigación realizamos este proyecto ¿Habrán diferencias entre la pre y post evaluación en los niveles de IL-6 (como marcador de dolor) y los puntajes de la escala CRIES, después de aplicar analgesia post operatoria en pacientes pediátricos?

El objetivo del estudio es demostrar que la determinación de IL-6 es un predictor de dolor y que se puede correlacionar con escalas numéricas para establecer un tratamiento más adecuado para el dolor sobre todo post-quirúrgico.

Los beneficios de este estudio directos serán la estricta vigilancia de la analgesia post-quirúrgica para el paciente participante del estudio.

Los beneficios indirectos radicarán en obtener un diagnóstico y pronóstico más asertivo de dolor postquirúrgico en pacientes con estos eventos quirúrgicos, mejorando así la evolución post-quirúrgica de futuros pacientes, logrando también evitar pacientes hipersensibles al dolor; y finalmente evitar sufrimiento innecesario para los menores.

II. Procedimientos

Se realizará evaluación de dolor con la escala seleccionada (CRIES), así como tomas de muestra sanguínea en diferentes momentos del postoperatorio inmediato: 1 y 5 h; y se obtendrá una toma extra de muestra sanguínea previa a la cirugía, cada toma será de 5 ml, en total extrayendo 15 ml, los cuales no rebasan lo indicado en La Ley General de Salud artículo 17 fracción III donde se refiere que no se deberá obtener más del 2% del volumen circulante en 24 hrs

Estas muestras se procesarán para determinar los niveles de IL-6.

III. Molestias y riesgos esperados

El menor puede presentar molestia durante la punción y ligera hiperemia en sitio de punción

V. Procedimientos alternativos

En caso de contar con catéter el paciente, se procederá a realizarla toma de muestra directamente de este con la técnica estéril adecuada, para evitar molestia por punción.

VI. Garantía de repuesta a cualquier pregunta o aclaración.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre las posibles molestias y los beneficios derivados sobre la participación de mi hijo/a en el estudio y he tenido la oportunidad de discutirlos con el médico investigador o con la persona que ha sido asignada para el proceso de consentimiento informado.

Si llegará a tener alguna duda, puedo ponerme en contacto con la Médico Sheilla Téllez Cruz a los teléfonos 7711591315 o con el Dr. Raúl Camacho Gómez, Encargado de la clínica del dolor del Hospital General Pachuca a los teléfonos 017717137355/7142475/7170225 extensión 8231

VII. Libertad de retirar el consentimiento

Entiendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que esto signifique ningún prejuicio para mi hijo(a) ni la pérdida de los beneficios que de otro modo correspondan. Entiendo también que el Investigador tiene derecho a terminar con mi participación en el estudio si no cumplo con las instrucciones del mismo y si considera que es lo mejor para mí.

VIII. Seguridad y confidencialidad sobre el paciente

Declaro que se me ha garantizado la confidencialidad y anonimato de mi participación en el estudio, así como la privacidad que sea requerida. El investigador como la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo se apegan a las obligaciones estipuladas en las Buenas Prácticas en Materia de Investigación, como a lo estipulado en el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud de la Ley General de Salud.

IX. Compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio.

El investigador tiene el compromiso de proporcionar información a los padres y/o tutores participantes del estudio de manera constante sobre su desarrollo y avances personales durante la investigación, de manera que garantice la seguridad de continuación de la participación de los pacientes.

X. Disponibilidad de tratamiento médico e indemnización.

La Universidad lo indemnizará a usted como paciente en caso de que llegará a presentar daño en su salud comprobable derivado de la toma de muestra sanguínea.

La Universidad no asume la responsabilidad de otro tipo de daños o enfermedades, ni ingresos perdidos u otros gastos que no sean atribuibles directamente a la metodología de la investigación así como del mal cumplimiento de las indicaciones otorgadas.

XI. En caso de Gasto adicionales

En caso de que surjan gastos adicionales a la investigación por procedimientos alternativos, éstos serán sufragados por el presupuesto de la investigación sin que esto conlleve un desembolso de parte del paciente. *Comprendo que la firma del presente no significa la pérdida de los derechos que nos corresponden de acuerdo a las Leyes Federales vigentes y del Estado.*

Nombre y Firma del padre y/o tutor del Paciente del Paciente

Nombre y Firma de la madre y/o tutora

Nombre y Firma del Investigador

Nombre y Firma Testigo 1

Nombre y Firma Testigo 2