



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**“Variabilidad biológica de oxitocina y sustancia p en pacientes programados para cirugía mayor electiva bajo anestesia regional subaracnoidea y su correlación con su sintomatología dolorosa, y el uso analgésico de oxitocina en el hombre.”**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**PRESENTA : HECTOR ZAYAS GONZÁLEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. MIGUEL CONDÉS LARA. INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM.**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR  
DR. GERARDO ROJAS PILONI. INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM.  
DR. ALBERTO LÓPEZ ÁVILA. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
METROPOLITANA, UNIDAD XOCHIMILCO.**

Juriquilla Querétaro, Noviembre 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

***La UNAM.***

***Por darme la oportunidad de recibir la mejor educación, permitirme crecer como persona y profesional, poner al alcance de todos los que deseamos superarnos la mejor infraestructura y sobre todo, formar mejores ciudadanos para hacer crecer este país...***

***Al instituto de Neurobiología.***

*Por siempre llevar las posibilidades del conocimiento más allá de los límites.*

***Al programa de Doctorado en Ciencia Biomédicas***

*Por permitirme tener las herramientas y conocimientos para lograr un sueño que veía difícil alcanzar.*

***Mis tutores***

***Dr. Condes Lara***

*Siempre me dio la confianza a pesar de la gran dificultad para llevar a cabo este proyecto. “Gracias por confiar en un clínico que soñó con alcanzar esta meta”. Siempre será una imagen a seguir profesionalmente.*

***Dr. Manuel Salas***

*Siempre un honor trabajar con un caballero como usted, muestra la calidez en las palabras y es capaz de ayudar a las personas a recobrar la fe.*

***Dr. López Ávila.***

*Gracias por ayudarme a regresar, y darme esa confianza que había perdido.*

***Dr. Rojas Piloni.***

*Gracias por su orientación y por aceptar participar en la recta final y que parecía un momento tan difícil en mi formación,*

***Autoridades y amigos del Hospital PEMEX Salamanca.***

*Dra. Julieta del Castillo, Dr. García Cuevas, sin su apoyo no hubiera sido posible este proyecto tan importante en mi vida.*

***Mis compañeros de trabajo.*** *Compañeros y amigos médicos, Juan Carlos, Donaciano, Omar, Manuel, y todos los que participaron de alguna forma siempre apoyando...enfermería, siempre las mejores amigas...El personal del hospital que incluso los que me conocían poco tuvieron una palabra de aliento o positiva en este proceso...*

***Mis alumnos*** *que, son una gran recompensa siempre, que me enseñan cosas importantes de la vida a todo momento, siempre los recuerdo como miembros de mi familia...*

***Mis compañeros de laboratorio,*** *Alfredo, más que un compañero de doctorado un amigo sincero, gracias por ayudarme, por darme ánimo y confiar en mí. Abimael, que da siempre el consejo que libera los problemas, que resuelve dudas fácilmente, que simplifica las fallas y corrige los errores. Irma siempre alegre y optimista. Enrique, Gustavo y Toño, luchan por sus sueños, siempre podrán alcanzarlos. Lupita, que puedo decir, gracias por dar ese aliento en los momentos más difíciles que se sienten como si tuvieras una mamá en el laboratorio.*

***Al Laboratorio de Bioquímica de Hormonas,*** *Dr. Carlos Aramburo, Dra. Maricela Muñoz, pero muy especialmente a la Dra. Martha Carranza que es un profesional, pero sobre todo una gran persona.*

***Mis sinodales,*** *que demuestran que la exigencia no está peleada con la cortesía y la gentileza.*

***Mis pacientes,*** *el libro de texto que siempre nos hace crecer, el tesoro que con su enseñanza me permiten tratar de ser mejor como persona, gracias por su confianza y permitirme tratar de ayudarlos.*

## **DEDICATORIAS.**

### ***Mi esposa:***

*Aliento en los momentos más difíciles, alegría con una sonrisa y luz con su mirada que abre todos los caminos. La persona más admirable que conozco, la fuerza de nuestro ámbito, el soporte de nuestro mundo...la compañera que hace de cualquier momento algo especial... siempre tiene el valor de hacer lo correcto, siempre encuentra la manera.*

### ***Mis hijos:***

*Leo, siempre leal, noble y motivo de orgullo, nunca pierdas esa capacidad de soñar... Santy, corazón de oro, los sentimientos más lindos que se pueden encontrar en un ser humano...y Mao, una sonrisa que puede convertir todo en alegrías. Todos ellos mi fuente de energía inagotable. Inspiración y fundamento de mis sueños.*

### ***Mi madre:***

*El mejor ejemplo que un hijo puede tener, su ausencia duele tanto... mi hermano, enigmático y especial, un cariño difícil de explicar, pero enorme y eterno.*

### ***Amigos y familia:***

*Siempre estuvieron ahí. Que me alentaron, y sobre todo nunca perdieron la fe en mi...*

## INDICE

TITULO	PAGINA
<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>2</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>4</b>
2.1. Anatomía, Fisiología y modulación del dolor.	<b>4</b>
2.1.2. Proceso de transducción y transmisión periférica del dolor	<b>4</b>
2.1.3. Vías ascendentes de la médula espinal e integración supraespinal.	<b>6</b>
2.1.4. Generalidades de los sistemas moduladores descendentes (SMD) del dolor.	<b>6</b>
2.1.5. Sistema oxitocinérgico descendente modulador del dolor.	<b>7</b>
2.2. Biomarcadores de los estados de dolor y analgesia	
2.2.1. Importancia de los péptidos en el dolor y la analgesia.	<b>9</b>
2.2.2. Valoración de la oxitocina en el dolor.	<b>10</b>
2.2.3. Sustancia P (sP).	<b>10</b>
2.3. Necesidad de establecer nuevos tratamientos farmacológicos para el manejo del dolor.	<b>11</b>
	<b>12</b>
<b>3. Descripción de los componentes del proyecto.</b>	<b>15</b>
<b>4. Justificación.</b>	<b>17</b>
4.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	<b>17</b>
4.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	<b>17</b>
4.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos.	<b>17</b>
<b>5. Planteamiento del problema y preguntas de investigación.</b>	<b>18</b>
5.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	<b>18</b>
5.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	<b>18</b>
5.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos.	<b>19</b>
<b>6. Hipótesis.</b>	<b>21</b>
6.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	<b>21</b>
	<b>21</b>

6.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	22
6.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos.	
<b>7. Objetivos.</b>	<b>23</b>
7.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	23
7.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	23
7.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos.	24
<b>8. Material y métodos</b>	<b>25</b>
8.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	25
8.1.1. Tipo de estudio.	26
8.1.2. Variables.	26
8.1.2.1. Variables generales.	26
8.1.2.2. Variables del estudio.	26
8.1.3. Tamaño de la muestra.	26
8.1.4. Selección de pacientes.	27
8.1.4.1. Criterios de inclusión.	27
8.1.4.2. Criterios de exclusión.	27
8.1.4.3. Criterios de eliminación.	27
8.1.5. Procedimiento.	27
8.1.5.1. Asignación de grupos.	27
8.1.5.2. Medición de escala visual análoga (EVA).	27
8.1.5.3. Monitorización.	28
8.1.5.4. Extracción de plasma.	28
8.1.5.5. Extracción de líquido cefalorraquídeo. (técnica de punción lumbar subaracnoidea).	28
8.1.5.5.1. Aspectos importantes del procedimiento de extracción de muestras de líquido cefalorraquídeo y sus implicaciones clínicas.	28
	29
	29
8.1.5.5.2. Punción subaracnoidea y complicaciones.	29
8.1.5.5.3. Técnica de punción subaracnoidea.	
8.1.5.6. Conservación de muestras.	30
8.1.5.7. Análisis de muestras. Técnica de ELISA.	30
8.1.5.8. Análisis estadístico.	31
8.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	32
8.2.1. Dolor oncológico.	32
8.2.2. Tipo de estudio.	32
8.2.3. Selección de pacientes.	32
8.2.3.1. Criterios de inclusión.	34

8.2.3.2. Criterios de exclusión.	34
8.2.3.3. Criterios de eliminación.	34
8.2.4. Procedimiento general.	35
8.2.4.1. Evaluación inicial y diagnóstico.	35
8.2.4.2. Técnica de colocación de catéter para administración epidural a largo plazo.	35
8.2.5. Descripción de tratamiento con Ot.	36
8.2.5.1.1. Primera serie de casos.	36
8.2.5.1.2. Segunda serie de casos.	36
8.2.5.1.3. Tercera serie de casos.	37
8.2.6. Administración de Ot epidural.	37
8.2.7. Tratamiento paliativo.	38
8.2.7.1. Esquemas fijos.	38
8.2.7.2. Reducción de tratamiento de base.	39
8.2.7.3. Esquema de rescates.	39
8.2.8. Variables.	39
8.2.8.1. Generales.	39
8.2.8.2. Del estudio.	39
8.2.9. Análisis estadístico.	39
8.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor posoperatorio en pacientes quirúrgicos.	40
8.3.1. Respuesta hemodinámica a la lesión quirúrgica.	41
8.3.2. Dolor posoperatorio y medicación preventiva.	41
8.3.3. Intensidad del dolor posoperatorio y su cronificación.	41
8.3.4. Uso de Ot para infiltración subcutánea.	41
8.3.5. Diseño del estudio.	42
8.3.6. Delimitación temporal y espacial.	43
8.3.7. Población del estudio.	43
8.3.8. Criterios de selección.	43
8.3.8.1. Criterios de inclusión.	43
8.3.8.2. Criterios de exclusión.	44
8.3.8.3. Criterios de eliminación.	44
8.3.9. Variables	44
8.3.9.1. Variables generales.	44
8.3.9.2. Variables del estudio.	45
8.3.9.2.1. Respuesta cardiovascular y respiratoria.	45
8.3.9.2.2. Consumo de fármacos.	45
8.3.9.2.3. Dolor.	45
8.3.10. Tamaño de la muestra.	46
8.3.10.1. Muestreo.	46
8.3.11. Procedimiento general.	46
8.3.11.1. Programación quirúrgica.	46
8.3.11.2. Valoración preanestésica.	46



8.3.11.3. Técnica anestésica.	47
8.3.11.3.1. Inducción anestésica.	47
8.3.11.3.2. Ventilación.	47
8.3.11.3.3. Mantenimiento transoperatorio.	48
8.3.11.3.4. Emersión.	48
8.3.11.3.5. Extubación orotraqueal.	49
8.3.11.4. Técnica de procedimiento quirúrgico.	49
8.3.12. Procedimiento experimental.	49
8.3.12.1. Asignación de grupos.	51
8.3.12.2. Periodo experimental.	51
8.3.12.3. Postoperatorio inmediato en área de recuperación post anestésica.	51
8.3.12.4. Postoperatorio en hospitalización *.	51
<b>9. Resultados.</b>	<b>52</b>
9.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	52
9.1.1. Variables generales.	52
9.1.2. Concentración de péptidos.	52
9.1.2.1. Péptidos y género.	52
9.1.2.2. Correlación de péptidos y dolor.	53
9.1.2.2.1. Observación transversal. Diferencias de la concentración de péptidos entre grupos de pacientes sin dolor (A) y con dolor (B) en líquido cefalorraquídeo.	54
9.1.2.2.2. Análisis de muestras y su correlato clínico.	54
9.1.2.2.2.1. Oxitocina.	54
9.1.2.2.2.2. Sustancia P.	55
9.1.2.2.3. Observación longitudinal. Grupo C. Pacientes con dolor crónico.	56
9.1.2.2.3.1. Péptidos y su correlación con la sintomatología de dolor.	57
9.1.2.2.3.2. Oxitocina.	59
9.1.2.2.3.3. Sustancia P.	59
9.1.2.2.4. Líquido cefalorraquídeo – plasma.	59
9.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	60
9.2.1. Primera serie de casos.	60
9.2.2. Segunda serie de casos.	60
9.2.3. Tercera serie de casos.	61
9.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos.	63
9.3.1. Variables generales.	63
9.3.2. Parámetros hemodinámicos.	65
9.3.3. Tratamiento de rescate analgésicos transoperatorio.	65
9.3.4. Parámetros respiratorios.	67

9.3.5. Dolor postoperatorio.	67
9.3.6. Efectos adversos.	68
<b>10. Discusión.</b>	<b>69</b>
10.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	69
10.1.1. Concentraciones de los péptidos y su relación con el género de los pacientes.	69 71
10.1.2. Ot y su correlación con dolor.	72
10.1.3. sP y su correlación con dolor.	73
10.1.4. Limitaciones del estudio.	73
10.1.5. Perspectivas.	73
10.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	74
10.2.1. Tratamiento de dolor con Ot epidural en pacientes oncológicos terminales.	75
10.2.2. Calidad de vida.	76
10.2.3. Aspectos éticos.	77
10.2.4. Otros aspectos importantes de la administración de Ot.	77
10.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos	78
<b>11. Conclusiones.</b>	<b>81</b>
11.1. Correlación de las concentraciones de los péptidos Ot y sP con sintomatología de dolor.	81
11.1.1. Péptidos y género.	81
11.1.2. Ot y sP en dolor y analgesia.	81
11.1.3. Concentraciones de péptidos en plasma.	82
11.2. Valoración de la administración epidural de Ot en pacientes oncológicos terminales con dolor de difícil control.	82
11.3. Administración subcutánea de Ot y valoración de la respuesta hemodinámica y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos.	83
11.3.1. Respuesta hemodinámica a la incisión transoperatoria.	84
11.3.2. Dolor posoperatorio.	84
<b>12. Bibliografía.</b>	<b>85</b>
<b>13. Artículos publicados.</b>	<b>98</b>



## RESUMEN

**Introducción.** El conocimiento de la investigación básica y su aplicación en la clínica son tareas fundamentales que tienen la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes con dolor. Algunos péptidos como las encefalinas, la oxitocina (Ot) y la sustancia P (sP) son péptidos endógenos que se han relacionado al dolor, la nocicepción y la analgesia.

**Objetivos.** Se ha dividido en tres protocolos experimentales: (1) Correlacionar las concentraciones de Ot y sP valoradas en líquido cefalo-raquídeo y plasma con la sintomatología de dolor, en el humano. (2) Administrar Ot vía epidural como tratamiento del dolor en pacientes oncológicos; y (3) Administrar Ot subcutánea y valorar las variaciones de parámetros hemodinámicos durante la incisión quirúrgica y el dolor postoperatorio.

### **Material y métodos.**

1. Extracción de líquido cefalorraquídeo analizado con Enzyme Linked immunoassay (ELISA) para medir la concentración de Ot y sP y su correlación con el dolor valorado con escala visual análoga (EVA). Se formaron tres grupos: A (pacientes sanos), B (pacientes con dolor) con seguimiento transversal; C (pacientes con dolor) para observarlos en el perioperatorio y posanestésico.
2. Valoración de analgesia epidural con Ot en pacientes con dolor oncológico en etapa terminal. Se manejaron tres series de casos con 4 UI/4 ml por dosis administrada de Ot: con 2, 7 y 17 pacientes respectivamente.
3. Valoración en pacientes con anestesia general de la respuesta cardiovascular a la incisión en colecistectomías laparoscópicas, y cuantificación del dolor posoperatorio. Fueron 32 pacientes, 2 fueron eliminados, y se analizaron 10 pacientes en cada grupo (Ot, control, lidocaína).

### **Resultados.**

1. Hay una correlación inversa entre las concentraciones intratecales de Ot y los resultados de la evaluación de la EVA, y una correlación positiva entre las concentraciones de sP y la EVA. Los correlatos señalados desaparecen durante el postquirúrgico inmediato con anestesia residual y restablecen momentos después.
2. Los pacientes a los que se les realizó el depósito epidural de Ot, mostraron una disminución de la puntuación en la evaluación de la EVA de 8-9 a 2-3, y mejoró la calidad de vida valorada con una escala Latinnen de 13 a 7, aunado a una reducción de otros síntomas adversos.
3. En esta aproximación mostraron mayor respuesta hemodinámica a la incisión en el grupo control, al ser comparada con el grupo Ot y lidocaína, de la misma manera se encontró una disminución en EVA al egreso del área post anestésica y en hospitalización.

### **Conclusiones.**

1. Ot y sP tienen concentraciones similares en ambos sexos. La Ot se asocia a un efecto analgésico y por el contrario las concentraciones de sP se asocian a un mayor valor en la EVA.
2. La administración de Ot epidural mostró un efecto analgésico duradero (alrededor de 8 h) valorado por medio de una disminución de EVA y una reducción de efectos secundarios habitualmente asociados a opioides.
3. Se encontró una disminución de la respuesta hemodinámica en pacientes infiltrados subcutáneamente con Ot y lidocaína, al comparar con los pacientes del grupo control. Fue mayor la calificación de EVA en los pacientes del grupo control durante su egreso de recuperación, y a las 24 hrs. de hospitalización.

### **PALABRAS CLAVE.**

Péptidos, oxitocina, sustancia P, dolor, analgesia, humanos.

## 1. INTRODUCCIÓN

La interacción entre la investigación biomédica básica y la investigación clínica tendría que aportar un conocimiento sólido e interdisciplinario de los distintos problemas de salud con la intención de mejorar la calidad de vida y la salud en general. La investigación sobre los mecanismos de la neurobiología del dolor tendría que ser prioritaria en la búsqueda de nuevas estrategias que permitan proveer una mejor analgesia y calidad de vida a los pacientes con dolor (Borsook et al., 2012; Reynolds et al., 1969; Takasusuki et al., 2012; Vigneaud et al., 1954; Yang, 1994; Yaksh et al., 2006).

El dolor es definido como “una experiencia sensorial y emocional desagradable con posible daño tisular actual o potencial o descrito en términos de dicho daño” (Marchand et al., 2008; Merskey et al., 1994).

Por una parte, los estudios básicos en neurociencias han permitido ampliar y esclarecer los procesos de transmisión y modulación de la señal biológica que acompaña a la generación de la percepción del dolor. Por otra parte, los estudios clínicos han dado información de importancia para el diagnóstico y tratamiento del dolor en los seres humanos. Sin embargo, sería deseable encontrar una continuidad entre los estudios básicos y los clínicos (Contopoulos-Ioannidis et al., 2003). De esta forma se favorecería la interdisciplinariedad de la investigación con la finalidad de obtener un mejor conocimiento básico y su aplicación clínica, es decir la finalidad es la medicina traslacional.

Tomando en cuenta lo anterior, el presente trabajo está fundamentado en estudios de ciencia básica que indican que los péptidos oxitocina (Ot) (Condés-Lara et al., 2007; 2008; 2009; 2012; 2016; González-Hernández et al., 2017; Martínez-Lorenzana et al., 2008; Miranda-

Cárdenas et al., 2006) y sustancia P (sP) (Stewart et al., 1977; Brown y Agnello, 2013; Hökfelt, et al., 2001; Linnman, 2013; Lisowska, et al., 2016) tienen papeles de relevancia en la modulación endógena del dolor. En esta situación se desarrollaron 3 manipulaciones experimentales para determinar el papel de la Ot y de sP en el dolor.

En la primera parte de este trabajo se cuantificaron las concentraciones de Ot y sP en líquido cefalorraquídeo y en plasma de pacientes con y sin dolor crónico. La finalidad de esto fue explorar el posible rol de dichos péptidos como biomarcadores de dolor y analgesia (Borsook, et al., 2011).

En una segunda parte se investigó si la administración de Ot en seres humanos producía analgesia en dos tipos de dolor. Un grupo de pacientes con dolor oncológico intratable en etapa terminal al que se administró Ot por vía epidural.

Finalmente, en una tercera parte otro grupo de pacientes a los que se evaluó el efecto de la administración subcutánea de Ot como medida de control de dolor postoperatorio.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1. ANATOMÍA, FISIOLOGÍA Y MODULACIÓN DEL DOLOR.**

Una de las funciones del sistema somatosensorial es identificar, localizar y evaluar los distintos estímulos capaces de generar dolor (Condés-Lara et al., 2004; Kandel et al., 2013).

A su vez, los sistemas moduladores descendentes del dolor son los encargados de regular a distintos niveles los procesos de nocicepción y la experiencia subjetiva de dolor (Millan, 2002).

En este apartado comenzaremos describiendo el proceso de transmisión de la información nociceptiva desde la periferia hasta centros supraespinales para posteriormente evaluar los sistemas de modulación descendente del dolor.

#### **2.1.2. Proceso de transducción y transmisión periférica del dolor.**

El concepto de transducción se refiere a una conversión del estímulo físico a un evento bioquímico-eléctrico que tiene la suficiente magnitud de generar un potencial de acción.

Las estructuras encargadas de detectar y transducir los estímulos sensoriales son denominadas receptores sensoriales entre los que se encuentran los nociceptores. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que pueden activarse por estímulos térmicos, mecánicos y químicos de tipo nocivo. Por ejemplo, ante una lesión tisular los nociceptores pueden ser activados por el mismo estímulo físico que la provocó o por la liberación perilesional de distintas sustancias proinflamatorias o que se liberan como producto de la lesión y generan hipersensibilidad.

Las terminaciones nerviosas libres son aferentes primarias de neuronas bipolares cuyo cuerpo celular se encuentra en los ganglios de la raíz dorsal y el ganglio del trigémino; las aferentes primarias proyectan a las astas dorsales de la médula espinal o al núcleo principal del trigémino en el tallo cerebral.

En condiciones normales la transmisión de la información nociceptiva se lleva a cabo a través de dos tipos de fibras aferentes primarias. Las llamadas de tipo A $\delta$  están pobremente mielinizadas, conducen los potenciales de acción a una velocidad intermedia (5 a 30 m/s) y suelen ser de tipo térmico y mecánico, mientras que las de tipo C son amielínicas, transmiten a una velocidad lenta (1 m/s) y suelen ser de tipo polimodal (Burguess et al., 1967; Condés-Lara et al., 2004; Marchand, 2008; Kandel et al., 2013).

La información nociceptiva se transmite desde los receptores por medio de las aferentes primarias a las neuronas de las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal, predominantemente en la I, II y en la lámina V. Si bien el principal neurotransmisor entre las neuronas aferentes primarias y las neuronas de segundo orden es el glutamato, la liberación de distintos neuropéptidos modula de forma importante la transmisión de la información nociceptiva a este nivel (Condés-Lara et al., 2001; Kandel et al., 2013; Radhakrishan et al., 1995). En el caso de las aferentes primarias, los neuropéptidos más estudiados son la sP y el CGRP (Linman et al., 2013; Radhakrishan et al., 1995; Snider et al., 1991; Tasasusuki et al., 2012). Es importante mencionar que la sensibilidad nociceptiva puede ser modulada en las astas dorsales a través de la activación de interneuronas inhibitoras o excitadoras, limitando o facilitando la transmisión del estímulo a nivel local (Kandel et al., 2013; Marchand, 2008; Melzack et al., 1965).



### **2.1.3. Vías ascendentes de la médula espinal e integración supraespinal.**

La información nociceptiva es transmitida de la asta dorsal hacia centros supraespinales por cinco vías principales: la espinotalámica, espinorreticular, espinomesencefálica, cervicotalámica y espinohipotálámica. Como se mencionó anteriormente, los cuerpos celulares de las neuronas de segundo orden se encuentran en las astas dorsales de la médula espinal desde donde tienen proyecciones al tálamo (vía espinotalámica), a la formación reticular (vías espinorreticular y espinomesencefálica), sustancia gris periacueductal y núcleo parabraquial (vía espinomesencefálica). Una vía de particular interés en este proyecto es la espinohipotálámica la cual llega al hipotálamo, estructura cuya activación participa por una parte en la respuesta autonómica nociceptiva, y por otra, como un centro modulador descendente del dolor (Condés-Lara et al., 2001; Kandel et al., 2013; Marchand, 2008). Las neuronas de tercer orden tienen proyecciones hacia la corteza cerebral.

Es importante señalar que a todos los niveles en que la información sensorial hace contacto sináptico con otra estructura la información puede ser modificada. Es decir que el sistema de control de la transmisión sensorial aferente este sujeto a cambiar en todos los niveles del SNC.

### **2.1.4. Generalidades de los sistemas moduladores descendentes (SMD) del dolor.**

La percepción del dolor es un proceso necesario para los organismos biológicos, posee finalidades como la identificación de agentes nocivos y permitir mediante esta identificación actuar en consecuencia. Cuando el dolor prevalece posterior al cese del estímulo que lo produjo inicialmente puede producir alteraciones patológicas (Werner and Kongsgaard, 2014; Woolf, et al., 1993). Por esto, la transmisión de la información nociceptiva está sujeta

a una compleja modulación mediada por diferentes estructuras que pueden ejercer una acción a cualquier nivel del sistema nervioso central. La modulación puede ser tanto facilitar como inhibir dicha transmisión a diferentes niveles del sistema nervioso, no obstante, un primer nivel y posiblemente el más estudiado es en las astas dorsales de la médula espinal (Marchand, 2008). Las principales estructuras que conforman los sistemas moduladores descendentes del dolor (SMD) son la corteza cerebral sensorio - motora, corteza del cíngulo, corteza insular, amígdala, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, médula rostroventromedial y locus coeruleus (Millan, 2002). Las estructuras recién mencionadas utilizan diferentes neurotransmisores para modular la transmisión de la información nociceptiva, entre los que destacan: los opioides endógenos (sustancia gris periacueductal), serotonina (médula rostroventromedial), noradrenalina (locus coeruleus) y la oxitocina (hipotálamo). A continuación, profundizaremos acerca de la última. Recientemente, se ha demostrado la presencia de receptores periféricos cutáneos que con el uso de Ot activan sistemas moduladores de tipo local, que parecieran formar parte de un sistema en la piel, aunado al sistema medular (González Hernández, et al., 2017; Manzano-García, et al., 2018).

#### **2.1.5. Sistema oxitocinérgico descendente modulador del dolor.**

El hipotálamo contiene distintos núcleos, dos de ellos el núcleo supraóptico y paraventricular sintetizan y secretan Ot. Este último, tiene proyecciones axónicas descendentes oxitocinérgicas a las astas dorsales de la médula espinal (Swanson et al., 1979; Condés-Lara et al., 2007), en donde se expresan receptores de oxitocina (Reiter MK et al., 1994; Moreno-López et al., 2013). La estimulación eléctrica del núcleo paraventricular es capaz de modular la transmisión de la información nociceptiva proveniente de la periferia (Miranda et al., 2006;

Condés-Lara et al., 2006; 2008; 2009; Martínez-Lorenzana et al., 2008; Valstad et al., 2016). Además, el sistema oxitocinérgico puede interactuar con otros sistemas moduladores descendentes como el noradrenérgico y el serotoninérgico para regular de forma endógena el dolor (Rojas-Piloni, et al., 2012; Condés-Lara et al., 2012). En resumen, existe una vía anatómica y funcionalmente antinociceptiva, de naturaleza oxitocinérgica entre el núcleo paraventricular y las astas dorsales de la médula espinal.

Además de tener un rol fisiológico, la oxitocina ha mostrado tener un papel farmacológico como analgésico. La administración intratecal de Ot exógena produce antinocicepción y analgesia en diferentes modelos experimentales de dolor en animales (Yang, 1994; Condés-Lara et al., 2005). A nivel espinal la Ot actúa activando sus receptores en las láminas superficiales de Rexed (Reiter et al., 1994). Y existen reportes previos del efecto analgésico de la administración intracerebro-ventricular o intratecal de Ot en el ser humano (Madrazo et al., 1987; Yang, 1994; Condés-Lara et al., 2016). Recientemente, se describió que la Ot podría producir analgesia a nivel cutáneo, en animales de experimentación produciendo una antinocicepción de larga duración (González-Hernández et al., 2017; Manzano et al., 2018), y de la misma manera ha probado su eficacia en el humano (Zayas- González, et al., 2019).

La actividad de los SMD tiene importancia biológica ya que pueden cambiar la experiencia dolorosa según las condiciones particulares pudiendo facilitarla o inhibirla (Marchand, 2008). Existen diferentes estudios que muestran la participación de los sistemas moduladores descendentes en la conservación de las estructuras del sistema de transmisión de dolor, y han evidenciado que alteraciones por diferentes factores pueden propiciar estados patológicos

que influyen en la percepción propiciando estados patológicos diversos como la alodinia o hiperalgesia.

El conocimiento de la funcionalidad de los mecanismos endógenos de control del dolor ha dado pie a distintos procedimientos y fármacos con fines terapéuticos. Varias aproximaciones farmacológicas usadas actualmente en la clínica con fines terapéuticos para producir analgesia, tienen su sustento en los SMD. Han sido estudiadas la relación de la eficacia terapéutica con los opioides, los agonistas noradrenérgicos y serotoninérgicos, esto en investigaciones llevadas a cabo en animales de experimentación o en seres humanos. Hasta la fecha, a pesar de contar con sólida evidencia el efecto antinociceptivo de la Ot en estudios básicos (Condés-Lara et al., 1994; 2007; 2008; 2009; 2012; 2016; González-Hernández et al., 2016; Martínez-Lorenzana et al., 2008; Miranda-Cárdenas et al., 2006) y un perfil farmacológico seguro estudiado en estudios preclínicos (Yaksh, 2014) y en fase 1 (Eisenach et al., 2015), no se ha extendido su utilización de manera más convencional y cotidiana (Paloyelis et al., 2016). Esta es la razón por la que en el presente proyecto analizamos el efecto analgésico de la Ot administrada por vía epidural y por vía subcutánea.

## **2.2. BIOMARCADORES PARA CUANTIFICAR EL DOLOR Y LA ANALGESIA**

Hasta el momento la única prueba confiable de la percepción del dolor es el reporte verbal y no existe una prueba diagnóstica que permita complementar el abordaje intrínsecamente subjetivo del dolor. Esto resulta en un problema grave ya que la semiología es, en muchas ocasiones, insuficiente para concretar el diagnóstico de las causas del origen del dolor. El problema incrementa cuando se trata de valorar en diferentes poblaciones, un problema

especialmente notorio en individuos con dificultad para comunicarse. Esta situación resalta la necesidad de contar con un biomarcador, con características cuantificables para que de manera objetiva permita ser un indicador del dolor.

### **2.2.1 Importancia de los péptidos en el dolor y la analgesia.**

Previamente mencionamos que existen diferentes sustancias implicadas en la transmisión y modulación nociceptiva. De particular interés encontramos a los péptidos, puesto que fisiológicamente participan en la amplificación de la transmisión nociceptiva y también en distintos procesos de analgesia endógena. El primer objetivo de este proyecto fue el de cuantificar en líquido cefalorraquídeo y plasma dos péptidos diferentes, sP y Ot, como biomarcadores de la intensidad del dolor y analgesia, respectivamente. A continuación, mencionaremos las bases fisiológicas por las que elegimos dichos péptidos y su potencial como biomarcadores del dolor.

### **2.2.2 Valoración de la oxitocina en el dolor.**

Como mencionamos anteriormente la participación de la Ot en la modulación nociceptiva ha sido ampliamente documentada en modelos básicos (Condés-Lara et al., 1994; 2006; 2008; 2009; Miranda-Cardenas et al., 2006). En este sentido, hay la posibilidad de que puedan existir correlaciones entre los niveles de Ot en diferentes estados de dolor y analgesia. Estudios previos demuestran que la estimulación eléctrica del núcleo paraventricular incrementa los niveles de Ot en la médula espinal, líquido cefalorraquídeo y plasma de animales de experimentación (Martínez-Lorenzana et al., 2008; Rash et al., 2014). De hecho, la estimulación eléctrica del nervio ciático con intensidades suficientes para producir dolor incrementa los niveles séricos de Ot (Stock y Uvnas-Moberg, 1988; Takagi et al., 1985;

Valstad et al. 2016). En un estudio clínico previo se (Yang, 1994) se encontró que mediante la administración intratecal de Ot, se podría incrementar sus concentraciones en líquido cefalorraquídeo y en plasma en pacientes con lumbalgia aguda o crónica, y se propuso que participaba positivamente en la reducción del dolor. Otro estudio que llama la atención es descripción del incremento de las concentraciones plasmáticas de Ot con una herramienta ampliamente utilizada en el tratamiento del dolor como es la estimulación cutánea gentil a través de masajes (Morhenn et al., 2012). Sin embargo, falta abordar si los resultados encontrados son extrapolables a distintos tipos de dolor.

### **2.2.3 Sustancia P (sP)**

La sP se propuso como un neurotransmisor sensitivo asociado a la transmisión del dolor (Von Euler et al., 1931; Höckfelt et al., 1980; 2001; Harrison y Geppetti, 2001; Borsook et al., 2012; Takasusuki et al. 2012). Estudios subsecuentes mostraron que la sP es sintetizada y secretada tanto por las terminaciones periféricas como las centrales de las neuronas aferentes primarias (Harrison y Geppetti, 2001). De hecho, se conoce que tanto el péptido como sus receptores (NK1) están ampliamente expresados en las astas dorsales de la médula espinal (Hargreaves et al., 2002). Las aferentes primarias con fibras C en las astas dorsales colocalizan la sP y el glutamato en las terminaciones de las neuronas. A este nivel la coliberación de Sp y glutamato amplifica y facilita la transmisión de la información (Borsook et al., 2012; Jarcho et al. 2013). Por otro lado, la sP se expresa en distintos sitios supraespinales, por ejemplo, en la sustancia gris periacueductal, en donde activa proyecciones descendentes inhibitorias (Brown et al., 2013).

Es de esta forma en que estudios previos han abordado la valoración de la concentración de sP como un biomarcador en distintas patologías que se acompañan con dolor pero los resultados han sido variables. En un primer reporte se describió que pacientes con dolor crónico tenían concentraciones séricas y en saliva menores de sP que personas sin dolor (Parris et al., 1993). Sin embargo, posteriormente se publicó que pacientes con anemia de células falciformes (patología caracterizada por dolor intenso) y con migraña presentaban niveles séricos elevados de sP (Brandow et al., 2016; Jang et al., 2011). Por otra parte, los niveles en LCR fueron investigados en pacientes con fibromialgia en los cuales encontraron niveles elevados (Russell et al., 1994). De esta forma, diferentes patologías con dolor han mostrado que las concentraciones de sP pueden variar tanto a la alta como a la baja.

Por estos antecedentes en el presente proyecto decidimos estudiar los niveles séricos y en líquido cefalorraquídeo de ambos péptidos: sP y Ot. Nuestra decisión se basa en que la Ot ha sido ampliamente relacionada a la analgesia, y la sP con la generación y mantenimiento del dolor tanto en modelos animales preclínicos como en estudios en humanos.

### **2.3. NECESIDAD DE ESTABLECER NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL MANEJO DE DOLOR.**

Como señalamos, en la segunda parte del presente trabajo se investigó la aplicación y eficacia terapéutica de la administración epidural de Ot como un medicamento analgésico en casos de dolor por cáncer en etapa terminal y se administró por vía subcutánea como un medicamento preventivo en casos de dolor postoperatorio.

### **2.3.1. Dolor oncológico.**

El dolor, entre todas las consideraciones de orden médico, económico y social, implica un deterioro en la calidad de vida de los pacientes. La prevalencia del dolor oncológico es de un 55% en pacientes en tratamiento antineoplásico y de un 66% cuando tienen extensión metastásica; sin embargo, incluso los pacientes que sobreviven y se curan del cáncer tienen una prevalencia del 39% de dolor (Van den Beuken et al., 2016). Debido a esta situación y a la prevalencia del dolor en la gran gran mayoría de patologías, se considera un problema serio de salud pública que tiene implicaciones físicas, psicosociales y familiares de gran importancia. En pacientes oncológicos en etapa terminal, el control de dolor es complejo por la cantidad de síntomas asociados producidos por la enfermedad y el deterioro progresivo de funciones. En esta situación, hay una gran variedad de analgésicos utilizados por diferentes vías de administración. Las vías oral, intramuscular, sublingual, endovenosa, transcutánea y subcutánea son las más usadas. Los opioides aunados a otros como fenotiacidas, benzodiazepinas y neuromoduladores son algunos de los fármacos que han mostrado efectos analgésicos apropiados en pacientes con dolor oncológico (Van den Beuken et al., 2016; White et al., 2008; Condés-Lara, et al., 2016). La administración endovenosa de fármacos, en infusión controlada por el paciente es efectiva, pero muestran el inconveniente de presentar diversidad de efectos secundarios adversos. La vía epidural, tiene la ventaja de actuar directamente en el sitio donde se efectúa el primer relevo de la información con contenido de dolor. Así, la colocación de un catéter epidural permite la administración continua o intermitente de fármacos lo que puede mantener el efecto analgésico mientras se dosifican y fraccionan las dosis necesarias. Investigaciones en animales y humanos muestran,



que la administración de diversos fármacos por vía epidural y subaracnoidea puede proporcionar efecto analgésico apropiado (Condés-Lara, et al., 2016; Yaksh et al., 2013; Yang 1994).

### **2.3.2. Respuesta autonómica a la lesión nociceptiva quirúrgica.**

La respuesta hemodinámica (aumento de presión arterial y frecuencia cardiaca) en respuesta a la incisión quirúrgica de pacientes anestesiados es considerada como un indicador de la respuesta autonómica nociceptiva (Nakata et al., 1999). Es decir, para que se presente la respuesta autonómica nociceptiva no es necesario que el sujeto se encuentre consciente. Esta respuesta se desencadena debido a que las vías ascendentes del dolor tienen múltiples ramas que hacen sinapsis y activan a distintas áreas de la red autonómica central (neuronas preganglionares simpáticas medulares, núcleo del tracto solitario, núcleo parabraquial, sustancia gris periacueductal, hipotálamo y sistema límbico). Sin embargo, con el paciente anestesiado el incremento de los parámetros hemodinámicos debe ser controlado debido a que está asociado a un incremento del riesgo de isquemia coronaria (por mayor consumo miocárdico de oxígeno) y a la aparición de arritmias (Daniel et al., 1998; Katz et al., 1995; Van-den-Beuken et al., 2016; White et al., 2008).

### **2.3.3. Intensidad del dolor postoperatorio y su cronificación.**

Existen varios antecedentes en los que se describe que la medicación preventiva (anestésicos y analgésicos) disminuye la intensidad del dolor postoperatorio (Askelrod et al., 1981; White et al., 2008). De hecho, actualmente la infiltración subcutánea de anestésicos locales previa a la incisión del área quirúrgica es una práctica común para disminuir la intensidad de dolor postoperatorio (White et al., 2008).

### **3. DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES DEL PROYECTO.**

La presente tesis muestra los resultados obtenidos en tres maniobras experimentales.

Primera maniobra experimental: es a partir de la observación en pacientes programados para cirugía electiva bajo anestesia neuroaxial subaracnoidea, donde se extrajo líquido céfalo raquídeo y plasma para medir con prueba de ELISA las cantidades de sP y Ot, también se midió la sintomatología correspondiente a la presencia /intensidad, o ausencia de dolor. Con los datos obtenidos se analizó la posible la correlación de la cantidad de los péptidos estudiados con la sintomatología de dolor.

Segunda maniobra experimental: En pacientes con dolor severo por enfermedad oncológica terminal, que tenían una terapéutica indicada a base de analgésicos opioides acompañados con otros fármacos a dosis elevadas y que persistían con una sintomatología intensa de dolor (EVA mayor a 5) y con efectos adversos asociados se decidió incorporar la administración epidural de Ot en el manejo para el tratamiento analgésico.

Tercera maniobra experimental: Se basó en los trabajos realizados por nuestro grupo de investigación en donde se describe que la Ot infiltrada en tejidos periféricos posee la capacidad de reducir la respuesta nociceptiva. Además de que se mostró la presencia del receptor a Ot en la piel de la rata. Entonces en pacientes programados para colecistectomías laparoscópicas con Técnica de Hasson (abierta) y bajo anestesia general balanceada, se estudió la respuesta del sistema cardiovascular como marcador de la respuesta a la lesión quirúrgica, se compararon un grupo de Ot subcutánea contra un grupo control y otro grupo

infiltrado con lidocaína. También se valoró la variación entre los grupos de la sintomatología del dolor postoperatorio.

#### **4. JUSTIFICACION.**

Tres tipos de maniobras experimentales se integraron para valorar si la Ot puede ser utilizada como marcador de los estados de dolor y analgesia. Así a continuación se describen las maniobras experimentales desarrolladas.

##### **4. 1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

En la literatura existen numerosos reportes que señalan los efectos analgésicos de la Ot y algésicos de la sP. Inicialmente, durante el acto quirúrgico bajo anestesia neuroaxial subaracnoidea, se valoró mediante la extracción de líquido cefalorraquídeo y plasma que permite medir las concentraciones de la oxitocina y sustancia P y así analizar la participación de estas sustancias como marcadores de los estados de dolor o de analgesia. Es decir, buscamos establecer una correlación con la presentación clínica relacionada con la intensidad del dolor o analgesia. De la misma manera se trató de valorar si la Ot tiene una potencial capacidad analgésica en el humano.

##### **4. 2. VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFÍCIL CONTROL.**

La información que confiere propiedades analgésicas de oxitocina en modelos experimentales animales nos sugiere que dichas propiedades pueden ser estudiadas en el humano. El tratamiento de los pacientes con dolor en etapa terminal es complejo. Hay pacientes que no responden adecuadamente a los fármacos analgésicos, y muestran efectos adversos a las terapias habituales. En la literatura existen reportes que muestran los efectos analgésicos de la Ot al ser administrada por vía intratecal de forma segura. Por esto, valoramos la administración de Ot por vía epidural en pacientes con dolor oncológico intratable, y con efectos adversos asociados al tratamiento convencional. Buscando dar una mejor calidad de vida al paciente con dolor oncológico.

#### **4. 3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTANEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

El tratamiento del dolor perioperatorio sigue siendo un reto para el anestesiólogo, se han usado diferentes estrategias para reducir la respuesta autonómica asociada a la incisión y el dolor postoperatorio. Existen investigaciones publicadas por el equipo de trabajo donde se realizó este proyecto que demuestran la presencia subcutánea de receptor de Ot en modelos animales, que tiene capacidad antinociceptiva. Por esto, decidimos realizar un trabajo de experimentación traslacional del uso de Ot subcutánea en pacientes quirúrgicos bajo anestesia general, donde valoramos la variación de la respuesta hemodinámica nociceptiva asociada a la incisión quirúrgica y el dolor postoperatorio.

## **5. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

### **5.1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

Actualmente no existe otro marcador de la intensidad de dolor que la expresada por los pacientes, y es necesario conocer si los sistemas de excitación (sP) y de inhibición (Ot) pueden ser modificados en sus concentraciones de acuerdo con la condición del paciente con dolor. Nos preguntamos si las concentraciones de sP y Ot podrían influir en la percepción de dolor de los pacientes estudiados, y modificarse con los fármacos anestésicos durante el acto quirúrgico.

¿Las concentraciones de la Ot y la sP en líquido cefalorraquídeo y plasma podrían modificarse de acuerdo a la condición de dolor del paciente valorado con EVA? ¿Es posible que las concentraciones mayores de la sP se correlacionarían con estados de dolor y las de la Ot con estados de analgesia, y que podrían ser utilizados como marcadores de dolor y de analgesia?

### **5.2. VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFÍCIL CONTROL.**

El uso de analgésicos opioides y otros tratamientos convencionales puede verse limitado en los pacientes con dolor oncológico en etapa terminal. En etapas avanzadas puede disminuir

la respuesta al tratamiento en el manejo de síntomas y puede propiciar el incremento de otros síntomas asociados a los fármacos usados en el tratamiento. Nos enfrentamos a la imposibilidad de manejar con el tratamiento convencional a un grupo de pacientes con dolor oncológico en etapa terminal, que no disminuían su sintomatología de dolor y manifestaban efectos adversos condicionados por el tratamiento convencional. Pusimos a prueba a la Ot que tiene propiedades analgésicas previamente descritas como una alternativa de manejo adyuvante en este tipo de pacientes.

¿La administración epidural de Ot podría proporcionar analgesia a pacientes con dolor severo por cáncer terminal que no responden a tratamiento convencional o que cursaban con síntomas secundarios a los fármacos utilizados?

### **5.3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

El dolor perioperatorio continúa siendo un problema importante para la medicina. Se han hecho investigaciones utilizando diferentes fármacos para reducir la respuesta hemodinámica secundaria al estímulo nociceptivo y contribuir a la reducción del dolor postoperatorio. Como mencionamos, en investigaciones realizadas en animales en estudios preclínicos sabemos que la infiltración subcutánea de Ot tiene propiedades antinociceptivas, y nos preguntamos si esta

información podría ser aplicable a un modelo de dolor en pacientes quirúrgicos infiltrados con Ot y compararlos con un grupo infiltrado con lidocaína y un grupo control sin infiltración.

¿La administración de Ot subcutánea podría reducir la respuesta hemodinámica a la incisión quirúrgica en pacientes para cirugía laparoscópica bajo anestesia general y la intensidad de dolor postoperatorio, favoreciendo con esto la recuperación del paciente después del acto quirúrgico?

## **6. HIPÓTESIS**

De las preguntas planteadas, postulamos las siguientes 3 hipótesis:

### **6.1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

Los niveles de Ot mostrarán una correlación negativa con la intensidad de dolor. Contrariamente, los niveles de sP mostrarán una correlación positiva con la intensidad de dolor. En síntesis, planteamos las hipótesis de la siguiente manera.

“Las concentraciones de Ot en líquido cefalorraquídeo y plasma se incrementarán en estados de analgesia, y las de sP incrementarán en situaciones de dolor crónico”.

### **6.2. VALORACION DE LA ADMINISTRACIÓN EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFICIL CONTROL.**

Podríamos postular con base en la información previamente descrita que la Ot podría tener efecto analgésico en pacientes oncológicos terminales y esto mejoraría su calidad de vida, por lo que mencionamos nuestra siguiente hipótesis de la siguiente forma.

“La aplicación de Ot epidural tendrá efecto analgésico en pacientes con dolor oncológico intratable, e incrementará su calidad de vida”.



### **6.3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

La administración de Ot subcutánea podría reducir la respuesta hemodinámica autonómica producida por la incisión durante cirugía de colecistectomía laparoscópica, en pacientes bajo anestesia general y el dolor postoperatorio incrementando la posibilidad de facilitar la recuperación general del paciente. Por esta razón postulamos la siguiente hipótesis.

“La infiltración subcutánea de Ot reducirá la respuesta autonómica producida por la lesión quirúrgica, y el dolor postoperatorio en pacientes quirúrgicos bajo anestesia general balanceada”

## **7. OBJETIVOS**

Nuestros objetivos son los siguientes:

### **7.1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

Obtener muestras de líquido cefalorraquídeo y plasma sanguíneo en humanos para medir las concentraciones de Ot y sP, correlacionando las manifestaciones clínicas de dolor en pacientes programados para cirugía electiva con administración de anestesia neuroaxial subaracnoidea.

**7.1.1.** Cuantificar los niveles de Ot y sP en líquido cefalorraquídeo y plasma de pacientes con y sin dolor programados para cirugía electiva.

**7.1.2.** Observar las variaciones de las concentraciones de Ot y sP en líquido cefalorraquídeo y plasma y su correlación con manifestaciones de dolor, valorado por medio de la escala visual análoga (EVA).

### **7.2. VALORACION DE LA ADMINISTRACIÓN EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFÍCIL CONTROL.**

Evaluar los efectos de la administración de Ot por vía epidural en paciente con dolor oncológico terminal intratable y observar la modificación de síntomas asociados propiciados por otros fármacos.

**7.2.1.** Observar si la administración de Ot vía epidural tiene un efecto analgésico.

**7.2.2.** Comparar los efectos adversos producidos por los tratamientos convencionales con los efectos de la Ot epidural.

**7.2.3.** Evaluar los cambios en la valoración de calidad de vida de los pacientes tratados con Ot.

**7.2.4.** Cuantificar la reducción de fármacos de la terapéutica habitual en los pacientes sometidos a tratamiento epidural con Ot.

### **7.3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

Cuantificar las variaciones de los parámetros hemodinámicos (FC, T/A, SPO<sub>2</sub>,) durante la incisión quirúrgica e inserción de trocares en cirugía laparoscópica bajo anestesia general balanceada y medir el dolor postoperatorio en pacientes programados infiltrados subcutáneamente con Ot y comparar con pacientes infiltrados con lidocaína y un grupo de pacientes control no infiltrados.

**7.3.1.** Medir la variación de la respuesta autonómica asociada con la incisión quirúrgica de pacientes programados para colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general comparando los tres grupos incluidos en el estudio.

**7.3.2.** Comparar la presencia de dolor postoperatorio entre los tres grupos y sus diferentes tratamientos en el área de cuidados post anestésicos y en el área de hospitalización.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **8.1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

En esta maniobra experimental, se implementó la búsqueda de posibles marcadores de dolor, donde la actividad realizada fue valorar las concentraciones de Ot y sP en líquido cefalorraquídeo y plasma, y correlacionarlas con la presencia o ausencia de dolor en los pacientes.

#### **8.1.1. TIPO DE ESTUDIO.**

Se realizó un estudio observacional y prospectivo de correlación básico – clínico, con mediciones psicofísicas encaminadas a la medición de la percepción del dolor (Escala Visual Análoga) y su relación con las concentraciones de Ot y sP. Se usaron dos aproximaciones en este estudio: Transversal para grupos A (sin dolor) y B (con dolor); para el grupo C (con dolor y mayores de 65 años) durante el proceso perioperatorio.

#### **8.1.2. VARIABLES.**

**8.1.2.1. Variables generales.** Se estudiaron (i) edad, (ii) género, (iii) índice de masa corporal, (iv) valoración del estado físico medido con la clasificación de American Society of Anesthesiologists (ASA), y (vi) las enfermedades concomitantes.

**8.1.2.2. Variables del estudio.** Las variables implicadas fueron: (i) las variaciones de las concentraciones de los péptidos seleccionados (Ot, y sP) en líquido cefalorraquídeo y plasma y (ii) su correlación con las calificaciones de EVA al momento de la exploración.

### **8.1.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Fue calculada mediante el programa Epi info 4.0 asignando 40 casos por grupo para obtener un intervalo de confianza de 95% y un margen de error del 5%. La asignación de los casos de acuerdo a su sintomatología mediante la presencia o no de dolor crónico y la edad menor o mayor de 60 años para el grupo en el que observa longitudinalmente.

### **8.1.4. SELECCIÓN DE PACIENTES.**

Todos los pacientes candidatos tuvieron una valoración pre-anestésica con identificación de factores de riesgo anestésico al procedimiento regional subaracnoideo. Se informó del procedimiento y los pacientes aceptaron el consentimiento informado.

#### **8.1.4.1. Criterios de inclusión.**

Pacientes mayores de 18 años de edad. Hombres, o mujeres no grávidas. Aceptan participar. Sanos o con enfermedades sistémicas no descompensadas que corresponden a calificación I ó II de la clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA). Programados para cirugía electiva y anestesia regional subaracnoidea.

#### **8.1.4.2. Criterios de exclusión.**

Mujeres grávidas. No aceptar participar. Enfermedades sistémicas descompensadas o alteraciones del sistema nervioso central. ASA III o más (enfermedad sistémica

descontrolada). Cambiar la decisión de tipo de técnica anestésica por imposibilidad o complicación de punción subaracnoidea.

#### **8.1.4.3. Criterios de eliminación.**

Urgencia, o complicación de la técnica anestésica o quirúrgica que produzca inestabilidad hemodinámica o descontrol fisiológico del paciente (sangrado, desequilibrio hidroelectrolítico o ácido base, etc.).

#### **8.1.5. PROCEDIMIENTO.**

##### **8.1.5.1. Asignación de grupos.**

Posterior a su aceptación en el estudio, los pacientes fueron asignados al grupo correspondiente, clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia de dolor crónico, midiéndolo mediante la escala visual analógica (EVA) y aspectos etarios relacionados con aspectos de seguridad de colocación del catéter subaracnoideo.

Para el grupo A, fueron asignados pacientes sin ningún proceso de dolor; En el grupo B pacientes con patología de dolor crónico somático; y en el grupo C, se asignaron pacientes con dolor crónico somático, que además eran mayores de 65 años, esto para que fuera posible insertar un catéter en el espacio subaracnoideo para realizar múltiples extracciones.

Posterior a la valoración preanestésica, aceptación y firma de consentimiento informado y habiendo sido clasificados con base a la presencia o ausencia de dolor crónico, los pacientes fueron interrogados, y valorada la intensidad del dolor con EVA al momento de la asignación al grupo correspondiente y al momento de la entrada a quirófano.

### **8.1.5.2. Medición de escala visual análoga (EVA).**

La herramienta más utilizada para cuantificar la sensación subjetiva de dolor es la escala visual análoga (Price et al., 1983). Dicha escala consiste en cuantificar la intensidad del dolor en una escala que puede ser numérica, por ejemplo, del 1 al 10, donde 1 es dolor leve y 10 el peor dolor percibido en la vida. Es importante notar que el anterior no es el único intervalo numérico que puede ser utilizado, siendo también ampliamente utilizado del 1 al 100, o siendo adaptado con dibujos o reglas para los pacientes pediátricos o para aquellos que desconocen los símbolos alfanuméricos. Elegimos la escala de EVA para cuantificar la intensidad del dolor de nuestros pacientes de una forma confiable y consistente.

**8.1.5.3. Monitorización.** Se realizó un monitoreo convencional de signos vitales que consta de: (i) frecuencia cardíaca, (ii) frecuencia respiratoria, (iii) saturación de oxígeno de pulso, (iv) presión arterial no invasiva usando monitor GE Health Care modelo Datex Ohmeda S5.

**8.1.5.4. Extracción de plasma.** Canulación de vena periférica, toma de muestra de 5 ml de sangre antes de la cirugía, depositado en tubo tipo BD Vacutainer K2 ® EDTA 7.2mg, manejo de muestra evitando lisis eritrocitaria y homogeneización con anticoagulante. Fueron centrifugadas a 0° C, a 1600 RPM durante 15 minutos obteniendo el líquido plasmático, y colocándolo en alícuotas de 200 µl en tubos Eppendorf y congelándolas a -70° C.

**8.1.5.5. Extracción de líquido cefalorraquídeo. (técnica de punción lumbar subaracnoidea).**

**8.1.5.5.1. Aspectos importantes del procedimiento de extracción de muestras líquido cefalorraquídeo y sus implicaciones clínicas.**

Para la obtención de muestras de líquido cefalorraquídeo en el presente proyecto, fue necesaria la realización de la técnica de punción lumbar hasta el espacio subaracnoideo. A continuación, describimos antecedentes, aspectos técnicos y las implicaciones clínicas como sus precauciones y complicaciones.

#### **8.1.5.5.2. Punción subaracnoidea y complicaciones.**

En 1897 se administró la primera anestesia espinal por August Bier, actualmente este procedimiento se utiliza frecuentemente para el depósito de distintos fármacos, desde anestésicos locales (bupivacaína, ropivacaína), quimioterapéuticos, entre otros. También es utilizada con fines diagnósticos para la extracción de líquido cefalorraquídeo en adultos y niños con diferentes patologías, tales como procesos inflamatorios, infecciosos, autoinmunes, etcétera. La complicación más frecuente del procedimiento de punción subaracnoidea es la cefalea post punción dural. Consiste en un cuadro de cefalea intensa, hemicraneana, pulsátil, incapacitante, que tiene como característica diferencial con otro tipo de cefaleas que aumenta a la bipedestación y disminuye en el decúbito. Existen distintos factores que se relacionan con la incidencia de esta complicación, los más comunes son el mayor diámetro de aguja de punción, número de punciones y edad del paciente. Además de la cefalea post punción, existen otros tipos de complicaciones menos frecuentes por la punción subaracnoidea como lo son las aracnoiditis, neumoencéfalo e infecciones (Sharon, et al., 2016).

#### **8.5.5.3. Técnica de punción subaracnoidea.**

Los pacientes fueron colocados en decúbito lateral, se realizó asepsia y antisepsia de la zona de manera convencional con solución de iodopovidona al 10% y se colocaron campos



estériles. Infiltración por planos 100 mg en 5ml Lidocaína con aguja hipodérmica No. 22. Punción con aguja espinal tipo Whitacre marca Beckton Dickinson ® número 25 o 27 para los grupos A y B y realizando extracción única de LCR antes de la administración del anestésico local Bupivacaina Hiperbárica 15 mg marca PISA ®. para los pacientes del grupo C, mediante punción con Aguja Tipo Touhy calibre 17 marca Dural tipo III ® fue colocado un catéter subaracnoideo lumbar 19 G de 900 mm, radiopaco con orificios laterales, punta roma y filtro de 0.2 micras, y se realizó extracción de líquido cefalorraquídeo en tres momentos: (i) preoperatorio, antes de la administración de anestésico subaracnoideo; (ii) en el postoperatorio inmediato cuando el paciente aún manifestaba efectos anestésicos residuales, y (iii) en el postoperatorio mediano con remisión completa de los efectos anestésicos neuroaxiales residuales. La extracción de líquido cefalorraquídeo a través del método correspondiente fue de 1.5 ml en cada toma, teniendo tres extracciones y un total de 4.5 ml por paciente, las muestras fueron colocadas en alícuotas de 200 µl, y congelados a -70 grados en hielo seco de CO<sub>2</sub>.

#### **8.1.5.6. Conservación de muestras.**

Las muestras de Líquido cefalorraquídeo, y plasma, identificadas correctamente, y depositadas a -70 °C en hielo seco en envase hermético, fueron transportadas al instituto de Neurobiología y se almacenaron en congelación a -78 ° C en ultracongelador marca Revco ® hasta el momento de su procesamiento.

#### **8.1.5.7. Análisis de muestras. Técnica ELISA.**

La técnica de ELISA fue elegida para la determinación de las cantidades de Ot y sP, pues muestra alta sensibilidad y especificidad. La técnica de ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-

Linked Immuno Sorbent Assay: ‘ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas’) es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo primario, que a su vez es detectado por un anticuerpo secundario enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable. La aparición de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra la detección y medición de péptidos (Chard, 1990; Chatzittofis et al., 2014).

Para el procesamiento de la prueba de la técnica de ELISA se utilizó el Kit enzimático de inmunoensayo Marca ENZO Life Sciences Oxytocin ELISA y P Substance ELISA.

Se procesaron 100  $\mu$ l de líquido cefalorraquídeo, y 10  $\mu$ l de plasma por duplicado por paciente, para la determinación cuantitativa de Ot y de sP. Se utilizaron anticuerpos monoclonales específicos para Ot o sP. La medición de la densidad óptica usada fue de 405 nm para calcular la concentración de Ot y sP (Chard, 1990). Las muestras fueron analizadas en un microplato de lectura de ELISA usando SoftMaxPro (versión 2.2.1; SunnyVale, CA, USA).

El procedimiento de ELISA se realizó de la siguiente forma, de acuerdo a la descripción del KIT (Enzo ®). Se utilizaron 7 diluciones estándar a concentraciones de : (1) 1000; (2) 500; (3) 250; (4) 125; (5) 62.5; (6) 31.2; (7) 15.6 (pg/ml). El ensayo se realizó siguiendo el diagrama de flujo a continuación mostrado (Tabla I).

Tabla I.

<i>Componente</i>	<i>Bla</i>	<i>TA</i>	<i>NSB</i>	<i>Bo</i>	<i>Std</i>	<i>Muestra</i>
<i>Diluyente estándar</i>	---	---	100	100	---	---
<i>Buffer</i>	---	---	50	---	---	---
<i>Std/muestra</i>	---	---	---	---	100	100
<i>Conjugado</i>	---	---	50	50	50	50
<i>Anticuerpo</i>	---	---	---	50	50	50
<i>Incubación</i>	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<i>Lavado</i>	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<i>Substrato</i>	200	200	200	200	200	200
<i>Incubación</i>	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<i>Solución de parada</i>	50	50	50	50	50	50

Tabla I. Se muestra en esta tabla el diagrama de flujo del procedimiento de ELISA realizado de acuerdo a las instrucciones y señalamientos del kit utilizado (ELISA Enzo Kit)

#### **8.1.5.8. Análisis estadístico.**

Una vez obtenidas las muestras y con la valoración de dolor mediante la calificación de EVA, se procesaron los resultados mediante el programa Graph Pad Prism versión 6.0®, realizando dos análisis principales, la comparación de las medias entre los grupos sin dolor y con dolor; y la correlación de las dos variables implicadas en el estudio: los valores de oxitocina y sustancia P contra los valores de EVA del paciente al momento de la exploración correspondiente. Aunado al análisis de las variables generales de los pacientes. Se utilizó una

estadística descriptiva, con pruebas t de Student, ANOVA, o R de Pearson, o su correspondiente no paramétrica de acuerdo al tipo de variables.

### **Aspectos éticos.**

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron notificados del procedimiento y aceptaron bajo plena libertad la extracción y análisis de las muestras solo con fines del proyecto, de acuerdo a las normas éticas universales correspondientes como se describe posteriormente. El protocolo fué evaluado y autorizado por el comité de ética del hospital regional PEMEX Salamanca y el Instituto de Neurobiología de la UNAM.

## **8.2. VALORACION DE LA ADMINISTRACION EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLOGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFICIL CONTROL.**

### **8.2.1 Oxitocina para tratamiento de dolor oncológico.**

Como mencionamos anteriormente en modelos básicos la administración de Ot vía espinal produce antinocicepción y analgesia (Condés-Lara et al., 2007; 2008; 2009; 2012; 2016; González-Hernández et al., 2017; Martínez-Lorenzana et al., 2008; Miranda-Cárdenas et al., 2006). Este efecto está relacionado con la activación de receptores de Ot a nivel de las astas dorsales de la médula espinal. Adicionalmente fue probada la seguridad de la administración epidural de Ot en estudios preclínicos (Yaksh et al., 2013) y clínicos fase I (Eisenach et al., 2015) y previamente fue reportado el efecto analgésico de la administración de Ot intratecal en pacientes con lumbalgia (Yang, 1994). Tomando en cuenta el buen perfil de seguridad y la amplia evidencia de sus efectos antinociceptivos y analgésicos decidimos investigar la

eficacia del uso epidural de Ot en pacientes con dolor oncológico resistente a tratamiento o cuyo tratamiento producía efectos adversos de importancia (náusea, vómito, sedación, inestabilidad hemodinámica, o disminución de la saturación de oxígeno por depresión respiratoria).

### **8.2.2. TIPO DE ESTUDIO.**

Se realizó una maniobra experimental de tipo descriptivo, prospectivo, longitudinal, de causa – efecto en pacientes oncológicos en etapa terminal. Fueron realizadas las intervenciones clínicas en el Hospital Regional PEMEX Salamanca o el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México. El análisis y procesamiento de los datos se realizó en el Instituto de Neurobiología de la UNAM en Juriquilla Querétaro.

### **8.2.3. SELECCIÓN DE PACIENTES.**

#### **8.2.3.1. Criterios de inclusión.**

Fueron seleccionados pacientes adultos con cáncer en etapa terminal. Estadíos avanzados de enfermedad oncológica (etapa III a IV). Expectativa clínica de vida menor a 6 meses. Con presencia de dolor focalizado o regionalizado. Diagnosticados con falla terapéutica analgésica. Candidatos a recibir analgesia epidural. Aceptaron recibir la administración de Ot epidural para manejo de dolor y firmaron consentimiento informado.

#### **8.2.3.2. Criterios de exclusión.**

Inestabilidad hemodinámica. Invasión tumoral a nivel de sistema nervioso central medular, o tumor adyacente a nivel de punción de catéter. Disfunción cognitiva, psicopatías. Discrasias

sanguíneas. Infección adyacente en el sitio de colocación de catéter epidural. Dolor generalizado. Rechazo al tratamiento.

#### **8.2.3.3. Criterios de eliminación.**

Complicaciones de su padecimiento oncológico que impidieran la administración epidural (sepsis, sangrado, inestabilidad hemodinámica). Rechazo al tratamiento en cualquier momento. Efectos adversos de cualquiera de los fármacos utilizados.

#### **8.2.4. PROCEDIMIENTO GENERAL.**

##### **8.2.4.1. Evaluación inicial y diagnóstico.**

Se realizó una evaluación inicial determinando el diagnóstico oncológico y estadificación clínica. Una vez realizado el protocolo completo convencional de analgesia neuroaxial, fueron registradas las variables generales previo al tratamiento: Sexo, edad, signos vitales: tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC), oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>), temperatura (temp.), escala visual análoga (EVA), Calidad de vida de acuerdo al cuestionario Lattinen y Edmonton symptom assessment scale (ESAS).

Cuando fue diagnosticada la falla terapéutica al encontrar calificaciones de EVA 5 o más con terapia analgésica convencional, sin responder a dosis incrementadas de los fármacos, y que estuvieron presentes los efectos adversos generados por el tratamiento sintomático clásico (sedación, depresión respiratoria, náusea y vómito), se propuso a los pacientes la intención de colocar catéter el epidural de larga duración, con tunelización subcutánea para administración analgésica por vía epidural a largo plazo.

#### **8.2.4.2.- Técnica de colocación de catéter para administración epidural a largo plazo.**

Colocación de monitoreo de signos vitales GE Health Care modelo Datex Ohmeda S5 ®. Habiendo observado una estabilidad en los signos vitales que fuera compatible con la realización de procedimiento neuroaxial, fue realizada una asepsia y antisepsia de la región lumbar con iodopovidona 10%. Infiltración con lidocaína al 1% 100 mg en 10 ml en zona de punción. Punción con aguja tipo Touhy marca Beckton Dickinson ® calibre 17 y técnica de la pérdida de la resistencia para identificar el espacio epidural, en la zona del segmento medular correspondiente a la inervación afectada con dolor. Colocación de catéter epidural calibre 19 G (BD®), bisel en dirección cefálica hasta la marca de 10 cm. Formación de túnel subcutáneo utilizando la aguja Touhy 17 en dirección lateral, con una longitud de alrededor de 10-15 cm en promedio de acuerdo a la constitución de paciente. El catéter colocado de esta forma podía permanecer como máximo tres semanas permitiendo la autoadministración de Ot.

#### **8.2.5. Descripción de tratamiento con Ot (3 diferentes series de casos).**

Fueron 3 series de casos asignados secuencialmente, a continuación, se describe el procedimiento de preparación de los fármacos utilizados.

##### **8.2.5.1.** Los pacientes de la primera serie de casos fueron tratados de la siguiente forma:

Se utilizó una concentración de 1 µg/ml de Ot y se administró 4-5 ml por dosis, es decir 4-5 µg asociado a ropivacaina 1mg/ml, el volumen era decidido de acuerdo al número de segmentos medulares que correspondían con la región con dolor del paciente. De manera intercalada se utilizó una solución de morfina 100 µg/ml 4-5 ml de volumen en combinación

con ropivacaína 1 mg/ml. De esta manera observábamos si el efecto analgésico de la Ot era comparable con el de la morfina y poseía alguna diferencia principalmente en el estado de sedación e interacción con el medio. En estos pacientes se administró Ot un día y morfina otro día y así se procedió hasta un desenlace fatal de los pacientes.

**8.2.5.2.** Los pacientes de la segunda serie de casos fueron tratados de la siguiente manera:

La preparación de Ot fue similar que la descrita previamente, sin embargo, la comparativa fué en la observación de la modificación de la intensidad de los síntomas posterior a la administración con Ot vs tratamiento convencional. Los pacientes de esta serie recibieron Ot una semana cada 12 hrs con rescates intermedios a voluntad de la mitad de la dosis inicial (4-5 µg/ 4-5 ml), la siguiente semana recibieron morfina 500 µg/5 ml en solución fisiológica cada 12 horas, con rescates intermedios de la misma manera. Se llevó un registro de síntomas por los pacientes o sus familiares describiendo la intensidad de dolor medido con EVA y efectos adversos (náusea, vómito, sedación, etc.).

**8.2.5.3.** La tercera serie de casos fue manejada con un mayor número de variables, se decidió excluir la alternancia del tratamiento con morfina que se describió en las series anteriores. En estos pacientes se valoró la respuesta al dolor ante la administración con Ot, y la reducción del tratamiento previamente prescrito con opioides y otros fármacos posteriores a la administración de Ot. Los pacientes fueron tratados de la siguiente forma:

Ot a 2 µg/ml en solución fisiológica, en bolos de 4-5 ml de volumen de acuerdo a la extensión requerida para bañar la zona de proyección medular del sitio afectado. El bolo inicialmente



era administrado hospitalariamente y se adiestró a los pacientes y sus familiares en el uso de la administración por vía epidural cuando se presentara la sintomatología de dolor.

La solución para administración en las tres series fue siempre preparada con técnica estéril y mantenida en refrigeración. Se colocaron 10 ampulas de Ot (oxitopisa ®de 5 UI correspondientes a 10 µg/ampolleta), diluidas en 50 ml de solución fisiológica donde el paciente y sus familiares extraían las dosis de rescate necesarias.

#### **8.2.6. Administración de Ot epidural.**

En todos los casos la Ot fue administrada cada 12 horas a dosis de 4-5 ml de solución de acuerdo a sus necesidades. Administración de rescates en caso necesario por presencia de dolor cada 6 horas 50% de la dosis de Ot inicial.

#### **8.2.7. Tratamiento paliativo.**

**8.2.7.1. Esquemas fijos.** Los pacientes ingresados al estudio contaban con esquema analgésico compuesto por diferentes medicamentos establecidos:

Opioides.

- 1.- Buprenorfina transdérmica parches de 30 mg intercambiados cada 3 días como tratamiento continuo
- 2.- Buprenorfina sublingual tabletas 0.2 mg, rescate en caso de dolor severo agudizado.
- 2.- Oxidodona tabs liberación prolongada 10 mg cada 12 hrs. Con rescates intermedios en caso de agudización.

### **8.2.7.2. Reducción de tratamiento de base.**

Durante la hospitalización posterior a la colocación de catéter epidural y en caso de observar mejoría clínica de los síntomas, se redujeron paulatinamente los fármacos de base, modificándolos de acuerdo a la respuesta al tratamiento con Ot.

### **8.2.7.3. Esquema de rescates.**

La medicación analgésica se otorgó con fármacos opioides de la siguiente manera: En caso de dolor leve a moderado se administró tramadol tabletas de 50 mg; se administró buprenorfina tabletas sublinguales 0.2 mg en caso de dolor severo. Los pacientes pudieron usar dosis de rescate con opioides mediante administración no epidural (en caso necesario) y se anotó en el diario de síntomas.

## **8.3.8. VARIABLES.**

### **8.3.8.1. Variables generales.**

Edad, género, índice de masa corporal, diagnóstico oncológico - algológico.

### **8.3.8.2. Variables del estudio.**

Dolor.

Escala visual análoga (EVA): 0 a 10 puntos (0=sin dolor, 10= máximo dolor) .

Calidad de vida

Escala de Lattinen: 0 a 20 (0= sin, 4= máximo por cada rubro).

Intensidad de dolor

Frecuencia de dolor

Consumo de analgésicos

Incapacidad

Horas de sueño

Síntomas asociados.

Escala Edmonton: 0 a 10 por cada rubro (0= mejor estado, 10= peor estado)

Se valoró dolor, fatiga, depresión, ansiedad, apetito, sensación de bienestar, náusea, vómito, mareo, somnolencia, disnea.

Modificación de uso de fármacos analgésicos.

Se midió el porcentaje de reducción de analgésicos (principalmente opioides)

### **8.2.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Mediante análisis estadístico descriptivo, se calcularon las medidas de tendencia central y error estándar, de acuerdo a la escala de medición de las variables. Se utilizó programa Graph Pad Prism 6.0 para analizar los datos con pruebas t student, ANOVA de una vía, y de múltiples comparaciones. Se consideró significancia estadística con un valor de  $P \leq 0.05$ .

## **8.3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

### **8.3.1. Respuesta hemodinámica a la lesión quirúrgica.**

Utilizar fármacos que ayuden a disminuir la respuesta cardiovascular es deseable; de hecho, hasta ahora se han utilizado diferentes fármacos como anestésicos locales, inhalados, analgésicos opioides y distintas técnicas como infiltración local y depósito troncular con resultados variables (Katz et al., 1995; Chester et al. 1990).

### **8.3.2. Dolor postoperatorio y medicación preventiva.**

El dolor secundario a un proceso quirúrgico es frecuente y el manejo analgésico adecuado resulta importante para el bienestar del paciente y para reducir la probabilidad de cronificación del dolor (Cregg, et al., 2013).

### **8.3.4. Uso de oxitocina para infiltración subcutánea.**

Hemos mencionado previamente la capacidad antinociceptiva de la Ot en distintos modelos básicos de dolor. Recientemente, se publicó que la administración subcutánea de Ot produce antinocicepción y analgesia en animales de experimentación (González-Hernández et al., 2017) sin aparentes efectos adversos. De hecho, en el mismo reporte se describe que el receptor de Ot está presente en las terminaciones nerviosas libres de la piel (González-Hernández et al., 2017; Manzano-García, et al., 2018). Adicionalmente se ha descrito que la Ot puede modular la respuesta inflamatoria periférica de forma importante.

Debido al perfil de seguridad deseable de la Ot, decidimos investigar si en pacientes programados para colecistectomías laparoscópicas, la infiltración subcutánea de Ot en el sitio quirúrgico (áreas de colocación de los puertos) previa a la incisión podría disminuir la respuesta autonómica nociceptiva, disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y la

probabilidad de aparición de dolor crónico, además de mejorar la recuperación posquirúrgica. En esta situación, comparamos el efecto de la Ot contra un grupo de pacientes infiltrados con lidocaína y un grupo control sin infiltración.

### **8.3.5. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Ensayo clínico controlado, doble ciego (paciente y cirujano tratante).

Se realizó un estudio de ensayo clínico, prospectivo, experimental, longitudinal. Fue un estudio de medición de eficiencia terapéutica de la administración por infiltración subcutánea comparando los siguientes grupos (1) control, (2) oxitocina y (3) lidocaína.

#### **8.3.5.1. Delimitación temporal y espacial.**

El estudio fue realizado en el del Hospital Regional Pemex Salamanca, en los servicios de quirófano y en área de hospitalización. Se tomaron en cuenta las cirugías de colecistectomías laparoscópicas programadas de enero del 2017 a agosto del 2018.

#### **8.3.5.2. Población del estudio.**

En este estudio participaron pacientes derechohabientes del sistema médico de Petróleos Mexicanos, adscritos al Hospital Regional Pemex Salamanca con los siguientes criterios de selección.

### **8.3.5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

#### **8.3.5.3.1. Criterios de inclusión.**

Pacientes adultos entre las edades de 18 a 65 años, ambos sexos. Los pacientes programados para cirugía colecistectomía laparoscópica electiva y planeada bajo anestesia general, con

clasificación de riesgo en base al estado físico de ASA (American Society of Anesthesia) grado I-II (con excepción de pacientes con hipertensión arterial sistémica). Fueron informados de la maniobra experimental y aceptaron participar al firmar la carta de consentimiento informado.

#### **8.3.5.3.2. Criterios de exclusión.**

Rechazo de participación al estudio. Hipertensión arterial sistémica (compensada o descompensada) con tratamiento antihipertensivo de cualquier tipo. Hipotensión de cualquier tipo que requiera administración de cualquier fármaco inotrópico para compensar la inducción anestésica. Calificación de escala de ASA III o más. Pacientes con uso de analgésicos opioides o neuromoduladores por dolor crónico, o entidades médicas agudas que en hospitalización requirieran algún esquema analgésico que no correspondiera al del estudio. Pacientes con hipersensibilidad o alergia a cualquier medicamento del estudio.

#### **8.3.5.3.3. Criterios de eliminación.**

Reacción adversa farmacológica durante el procedimiento a medicamentos durante el estudio (alergia, anafilaxia, etc.).

Presencia de complicaciones quirúrgicas, como sangrado por arriba de 300 ml o mayor al sangrado permisible según sea el caso, perforación intestinal, perforación arterial, conversión a cirugía abierta por dificultades técnicas de cualquier tipo, etc.

### **8.3.6. Variables.**

#### **8.3.6.1. Variables generales.**

Las variables universales medidas durante el estudio fueron:

Edad medida en años; Género masculino o femenino; Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; Calificación del paciente de acuerdo a la clasificación de la ASA (I, II) de acuerdo a sus antecedentes y estado físico donde elegimos pacientes sanos, o con enfermedad sistémica compensada a excepción de los pacientes hipertensos.

#### **8.3.6.2. Variables del Estudio.**

##### **8.3.6.2.1. Respuesta cardiovascular y respiratoria.**

Desde el área prequirúrgica y a lo largo de la intervención se analizaron los siguientes parámetros fisiológicos.

Cardiovasculares: frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva (sistólica, diastólica y media).

Ventilatorias: Frecuencia respiratoria, volumen ventilatorio corriente, CO<sub>2</sub> espirado, presión máxima de la vía aérea.

##### **8.3.6.2.2. Consumo de fármacos.**

El consumo de los medicamentos administrados durante el periodo anestésico fue registrado, para una posterior valoración (midazolam, fentanil, Propofol, rocuronio intravenosos y sevoflurano inhalado). Otros datos registrados fueron el número de rescates con fentanil

transoperatorio, las dosis de morfina utilizadas en el área de recuperación y el consumo de analgésicos durante la hospitalización.

#### **8.3.6.2.3. Dolor.**

Se valoró la sensación de dolor en el estado preoperatorio, el posoperatorio y durante el periodo de hospitalización mediante Escala Visual Análoga.

#### **8.3.7. Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra fue calculado usando software GraphPad StatMate (Version 2.0). basado en el análisis de poder, se determinó un tamaño de muestra para este estudio de 10 pacientes por grupo considerando un poder de 80% para detectar una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0.05$ .

#### **8.3.8. PROCEDIMIENTO GENERAL.**

##### **8.3.8.1. Programación quirúrgica.**

Participaron los pacientes diagnosticados con un proceso patológico de la vesícula biliar y candidatos a cirugía laparoscópica por el servicio de cirugía del hospital, complementando los estudios con diagnósticos de imagen, de laboratorio o de interconsulta a otras especialidades de acuerdo al protocolo convencional del hospital.

##### **8.3.8.2. Valoración preanestésica.**

Los pacientes fueron valorados en la consulta preanestésica para identificar los posibles factores de riesgo y completar el diagnóstico de riesgo anestésico de forma convencional. El interrogatorio comprendió los antecedentes personales patológicos y no patológicos,



exploración física anestésica, revisión documental de pruebas paraclínicas y datos de interconsultas con otras especialidades. Generación y ofrecimiento de plan anestesia general.

### **8.3.8.3. Técnica Anestésica.**

Los pacientes en el área prequirúrgica fueron canalizados con un catéter venoso periférico 18-20 G en cualquier miembro superior y colocada una solución de Hartman para mantener la permeabilidad de la vía.

Los pacientes fueron llevados al área de quirófano, con previa revisión convencional de equipo anestésico tipo Datex Ohmeda General Electric modelo Aespire 3 ®, y monitor GE Health Care modelo Datex Ohmeda S5 ®. A su ingreso inició el monitoreo de la presión arterial no invasiva, electrocardiografía continua en D2, oximetría de pulso. De la misma forma se realizó un proceso de verificación de cirugía y anestesisas seguras de acuerdo a las normas internacionales.

#### **8.3.8.3.1. Inducción anestésica.**

Fue vía endovenosa para los tres grupos y realizada con los siguientes fármacos y dosis: (I) midazolam 0.050 mg/ kg, (II) fentanil 0.004 mg/kg, (III) propofol 2 mg/kg, (IV) rocuronio 0.6mg/kg.

#### **8.3.8.3.2. Ventilación.**

Posterior a la inducción anestésica, se inició una ventilación manual con mascarilla facial a 10-12 ventilaciones por minuto hasta que el paciente presentaba las condiciones necesarias para realizar la intubación orotraqueal que consistió en la pérdida de la ventilación espontanea, inconciencia, disminución de tono muscular y reflejos protectores.

Inmediatamente, fue iniciada la ventilación mecánica controlada con parámetros calculados y administración de oxígeno con fracción inspirada 100%. El patrón ventilatorio fue de 8-10 ml/kg de peso ideal para volumen corriente, frecuencia respiratoria de 10 a 12 ventilaciones por minuto, relación inspiración-espriación 1:2.

#### **8.3.8.3.3. Mantenimiento transoperatorio.**

Para los 3 grupos el anestésico inhalado utilizado fue sevoflurano 2.5 vol %, hasta obtener equivalencia entre la fracción inspirada y espirada del agente anestésico. Durante la incisión y a lo largo de todo el procedimiento quirúrgico. Se pudo administrar un bolo de rescate de fentanil 0.001 mg/kg en caso de observar incremento de parámetros cardiovasculares mayores a 20 % de cifras control. Esta maniobra se pudo aplicar para cualquiera de los pacientes que así lo necesitaran.

#### **8.3.8.3.4. Emersión.**

Por lisis farmacológica y necesidad de utilizar algún fármaco de reversión parcial o total que pudiera condicionar cambios en la evolución de los pacientes en el postoperatorio (nalbufina, naloxona, neostigmine, flumacénil, etc.), se procedió a la extubación y mantenimiento en quirófano hasta que se observaba remisión de efectos anestésicos y con ventilación espontánea suficiente para mantener la saturación de oxígeno de pulso por encima de 95%, frecuencia respiratoria debajo de 20 y por encima de 10 ventilaciones por minuto, manteniendo CO<sub>2</sub> en la espiración por debajo de 45 mmHg, teniendo los reflejos protectores de la vía aérea presentes. En ese momento los pacientes fueron trasladados al área de recuperación post anestésica.

#### **8.3.8.4. Técnica de procedimiento quirúrgico.**

Los pacientes anestesiados de acuerdo a la descripción previa se les realizaba asepsia y antisepsia quirúrgica. Colocación de campos estériles. Los pacientes en decúbito dorsal eran infiltrados en el área umbilical de acuerdo a la observación asignada por grupo, mediante técnica de Hasson que consiste en realizar incisión y disección de tejidos para la instalación de trocar de 10 mm de ancho, e introducción de neumoperitoneo a presiones bajas (6-8 mm/Hg), posteriormente por visión directa se seleccionaba el área de inserción de los otros dos trócares, infiltrando previamente el área y posteriormente realizando incisión e introducción de trócares de 5 mm por punción. Insuflación de neumoperitoneo a 12 -13 mm/Hg, Cambio de posición a Trendelenburg invertido y lateral izquierdo para exponer vía biliar. Disección de la vesícula biliar, colocación de grapas en conducto cístico, arteria y venas císticas. Recolocación a la posición quirúrgica en decúbito dorsal. Extracción de pieza quirúrgica y cierre por planos.

#### **8.3.9. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.**

##### **8.3.9.1. Descripción de procedimiento por grupos.**

Los pacientes con criterios para inclusión al estudio a su llegada a el área prequirúrgica fueron revalorados y monitorizados para la corroboración de sus condiciones generales y situación actual al momento del proceso quirúrgico, fueron asignados mediante aleatorización simple a cualquiera de los tres grupos descritos a continuación:

**8.3.9.1.1. Grupo Control (A).** Procedimiento anestésico de acuerdo a estandarización farmacológica previamente descrita, sin proceso de infiltración en el área quirúrgica. (Corte sin infiltración previa).

**8.3.9.1.2. Grupo Oxitocina (B).** Procedimiento anestésico convencional + oxitocina subcutánea en áreas de puerto de trabajo. Infiltración subcutánea realizada por cirujano en una cantidad de 1 µg/ml de OT en un volumen de 3-4 ml por vía subcutánea y subdérmica por área de incisión proyectada.

**8.3.9.1.3. Grupo Lidocaína (C).** Procedimiento anestésico convencional + lidocaína subcutánea en áreas de puerto de trabajo. Infiltración subcutánea realizada por cirujano tratante a una concentración de 10mg/ml en volumen de 3-4 ml por área de incisión proyectada.

Los parámetros medidos fueron los siguientes: (1) frecuencia cardiaca, (2) presión arterial no invasiva (sistólica, diastólica y Media), (3) pulsioximetría, (4) frecuencia respiratoria controlada 11- 12 por minuto, y (5) ETCO<sub>2</sub>; la medición de los valores cardiovasculares se realizó durante los diferentes momentos registrando el valor de respuesta máxima alcanzada.

### **8.3.10. Periodo transoperatorio.**

Durante el transoperatorio se realizó el manejo anestésico convencional previamente descrito. Los parámetros anestésicos fueron observados y el registro de los resultados de las variables preestablecidas para el estudio se registraron en los siguientes momentos: 1.- Medición basal (con el paciente en el quirófano antes de la administración de cualquier fármaco); 2.- Inducción anestésica (observando la respuesta a los fármacos de la inducción anestésica previamente descrita); 3.- Posterior a la intubación orotraqueal se realizó la

infiltración cutánea con OT o lidocaína (al iniciar la ventilación mecánica y posterior a la asepsia y antisepsia de la zona quirúrgica); 4.- Incisión quirúrgica y colocación de trócares de trabajo. 5.- Transoperatorio (insuflación de neumo-peritoneo y disección de vesícula biliar); 6.- Emersión Anestésica. También fue registrado el número de rescates requeridos durante todo el proceso perioperatorio.

#### **8.3.11. Dolor posoperatorio en área de recuperación post anestésica.**

Durante el periodo post operatorio se midió la intensidad de dolor mediante la escala de EVA de 0 a 10 puntos (escala visual análoga) en los siguientes momentos: en el postoperatorio inmediato, justo a la llegada del paciente al área de cuidados post anestésicos con efectos anestésicos residuales; antes del alta de la unidad de cuidados post anestésicos. Durante su estancia en el área de recuperación fue registrado el número de rescates analgésicos necesarios con morfina en caso de EVA mayor a 5.

#### **8.3.12. Dolor posoperatorio en hospitalización.**

El plan analgésico en el postoperatorio durante hospitalización fue de Ketorolaco cada 8 hrs iv pautado. Los rescates en caso de dolor por encima de 5 de calificación de EVA fueron realizados con tramadol IV 50 mg en caso necesario.

#### **8.3.13. Fin de seguimiento.**

Se consideró el fin de seguimiento la valoración del servicio de cirugía tratante al día siguiente de la cirugía.

## **9. RESULTADOS.**

### **9.1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

#### **9.1.1. Variables generales.**

Fueron analizadas muestras de líquido cefalorraquídeo de 124 pacientes programados para distintas cirugías bajo anestesia neuroaxial espinal.

Para el grupo A (sin dolor) fueron 38 pacientes (25 mujeres / 12 hombres). En el grupo B (con dolor crónico) fueron 47 casos (24 mujeres / 23 hombres). En el grupo C (dolor crónico y observación longitudinal) fueron 40 pacientes (27 mujeres y 13 hombres).

La distribución por servicio quirúrgico tratante fue 21% del servicio de cirugía general y digestivo, 37% del servicio de urología, y el 42% restante fue del servicio de traumatología y ortopedia.

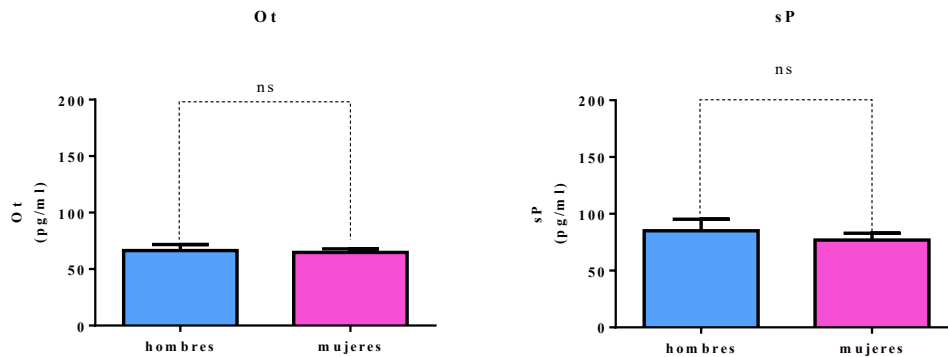
La distribución por edad fue de  $44.87 \pm 2.6$  años para el grupo A,  $49.95 \pm 3.4$  para el grupo B ( $p=0.3899$ ) y  $72 \pm 1.1$  años en el grupo C. El índice de masa corporal para el grupo A fue  $27.8 + 0.43$ ,  $27.70 + 0.33$  para el grupo B y para el grupo C  $27.13 + 0.39$ .

#### **9.1.2. Concentraciones de péptidos en líquido cefalorraquídeo.**

##### **9.1.2.1. Péptidos y sexo.**

El análisis de las concentraciones de los péptidos en líquido céfalo raquídeo en relación con el género de los participantes no mostraron diferencia significativa en los valores promedio

de Ot y sP. Los valores las concentraciones de Ot en mujeres fue de  $75.77 \pm 4.699$  pg/ml, mientras que en los hombres fue de  $84.29 \pm 7.813$  pg/ml ( $p=0.3239$ ). En las concentraciones de sP encontramos un valor  $80.06 \pm 8.417$ pg/ml en mujeres, y de  $82.48 \pm 12.35$ pg/ml en hombres ( $p=0.8670$ ). (figura 1).



Péptido	Mujeres n=76	Hombres n=48	P ≤
Ot. (pg/ml)	$64.78 \pm 3.197$	$66.43 \pm 5.3$	0.7783
sP (pg/ml)	$76.91 \pm 5.972$	$85.15 \pm 10.14$	0.4579

Figura 1. Los valores de las concentraciones de los péptidos (Ot y sP) en líquido céfalo-raquídeo no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo de los individuos.

#### 9.1.2.2. Correlación de péptidos y dolor.

**9.1.2.2.1. Observación Transversal. Diferencias de las concentraciones de péptidos Ot y sP entre los grupos de pacientes sin dolor (A) y con dolor (B), en líquido cefalorraquídeo.**

Las concentraciones de Ot en líquido cefalorraquídeo de los pacientes del grupo A (no dolor) tuvieron una concentración de  $58.17 \pm 5.604$  pg/ml (n=37). Los pacientes del grupo B (con dolor) tuvieron una concentración de  $73.34 \pm 3.903$  pg/ml (n=47), con una diferencia de  $15.17 \pm 6.63$ , siendo mayores las concentraciones en el grupo B (p = 0.029).

En el caso de sP, los pacientes del grupo A (sin dolor), mostraron una concentración de  $61.31 \pm 5.961$  pg/ml (n=35) y de  $93.27 \pm 9.525$  pg/ml para el grupo B (con dolor) (n=43), con una diferencia de  $31.96 \pm 11.74$  (p = 0.0058). Encontramos entonces que los grupos de pacientes con dolor crónico tienen cantidades de péptidos mayores en líquido cefalorraquídeo que los pacientes sin dolor. (analizados con t de Student y corrección de Welch).

#### **9.1.2.2.2. Análisis de muestras y su correlato clínico.**

##### **Grupos A (sin dolor) -B (con dolor crónico).**

En esta parte del estudio, analizamos la correlación entre las concentraciones de los péptidos en líquido cefalorraquídeo y la sintomatología correspondiente de los pacientes al momento de la exploración medido con EVA. Este tipo de correlación se realizó para los grupos sin dolor (A) y con dolor crónico (B). Este tipo de correlación se realizó únicamente en una muestra tomada antes de la administración de anestésicos subaracnoideos.

##### **9.1.2.2.2.1. Oxitocina.**

En el grupo A (no dolor), 37 muestras fueron analizadas encontrando que, los valores de Ot no mostraron una correlación con los valores de EVA (r= -0.15). En el grupo B (si dolor), se analizaron 47 muestras, donde las concentraciones de Ot y la calificación de EVA tuvieron una correlación negativa (r= -0.66). En otras palabras, existe una correlación inversa entre la



concentración de Ot y los valores de EVA en los pacientes con un proceso de dolor crónico y esta correlación no se observó en los pacientes sin dolor (Figura 2).

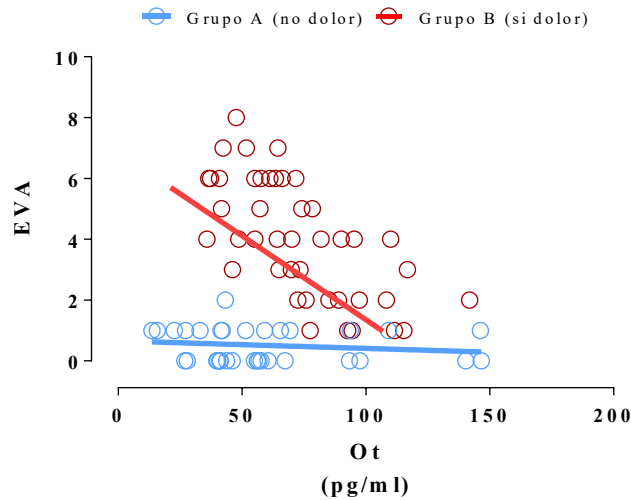


Figura 2. Ot. Gráfica que muestra las correlaciones entre Ot y EVA en los pacientes sin dolor (azul  $r = -0.15$ ), y la correlación entre los pacientes con dolor crónico (en rojo  $r = -0.66$ ).

#### 9.1.2.2.2.3. Sustancia P.

Para sP, se analizaron muestras de líquido cefalorraquídeo de 35 pacientes del grupo sin dolor (A), estos análisis mostraron una correlación positiva con los valores de EVA ( $r = +0.075$  de Pearson). Para el grupo de pacientes con dolor crónico (B), se procesaron las muestras de 43 pacientes y la correlación entre las concentraciones del péptido con respecto a la calificación de intensidad de dolor valorada con EVA mostrando una correlación positiva ( $r = +0.566$  de Pearson) (ver Figura 3).

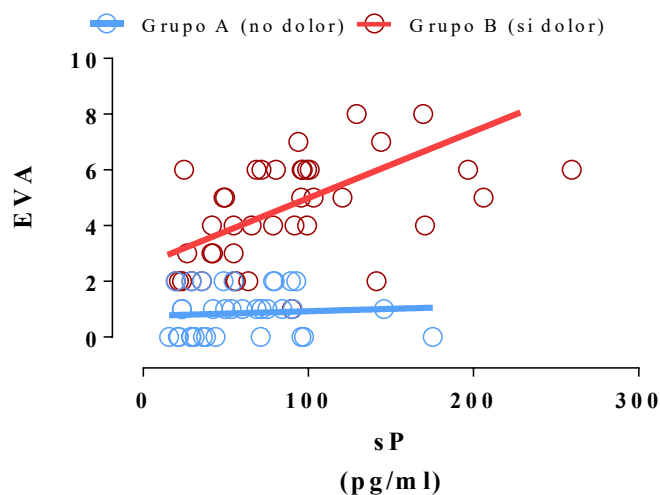


Figura 3. sP. Grafica que muestra las correlaciones de las concentraciones de sP en los pacientes sin dolor del grupo A (azul), no existió una correlación significativa entre las concentraciones del péptido y la sintomatología de dolor ( $r = - 0.075$ ). Sin embargo, los pacientes con dolor del grupo B (rojo) si mostraron una correlación positiva con su respectiva sintomatología de dolor ( $r = + 0.566$ ).

#### 9.1.2.2.3. Observación longitudinal. Grupo C. Pacientes con dolor crónico.

En estos pacientes se colocó un catéter subaracnoideo con la intención de realizar un estudio longitudinal de 3 extracciones: antes del procedimiento quirúrgico, durante el periodo posoperatorio inmediato y el mediano.

Fueron 40 pacientes, en 3 momentos preoperatorio (Ot n= 40 / sP n= 23), donde las concentraciones promedio fueron de  $62.99 \pm 5.36$  para Ot y  $83.29 \pm 11.65$  para sP; en el postoperatorio inmediato (Ot =32 / sP = 26), las concentraciones de Ot fueron de  $58.44 \pm 4.63$  y de  $51.44 \pm 5.94$  de sP; durante el postoperatorio mediano (Ot n=40 / sP n= 25), las

concentraciones de Ot fueron de  $60.84 \pm 4.78$  y de  $66.64 \pm 10.4$  para sP. Esta observación permitió medir la variación de los péptidos durante el proceso quirúrgico y relacionarlo con el dolor agudo perioperatorio.

Encontramos que las variaciones de las concentraciones de los péptidos no eran estadísticamente significativas para Ot, mostrando un patrón regular de la concentración en los tres momentos de extracción (0 = preoperatorio, 1 = postoperatorio inmediato, y 2 = postoperatorio mediano) con valor de  $p \leq 0.5713$ . Contrario a esto, los valores de sP se redujeron significativamente en el postoperatorio inmediato, y en el postoperatorio mediano se incrementaron ( $p < 0.3745$ ).

#### **9.1.2.2.3. Péptidos y su correlación con la sintomatología.**

##### **9.1.2.2.3.1. Oxitocina.**

Preoperatorio. En la primera extracción se pudo observar en los pacientes de este grupo (con dolor crónico), una relación inversa entre los valores de EVA y las concentraciones de Ot en donde la correlación fue de  $r = -0.6536$ . (Estos resultados se pueden observar en la Figura 4 A).

Postoperatorio Inmediato. Al término del procedimiento quirúrgico (anestesia residual), se efectuó la segunda extracción de líquido cefalorraquídeo con el comienzo de la reincorporación de actividad sensitiva y motora, la correlación entre las cantidades de Ot y la calificación de EVA mostro una correlación de  $r = -0.127$ . (Ver Figura 4 B).

Postoperatorio Mediato. Con remisión completa de los efectos anestésicos, se encontró nuevamente una correlación inversa similar a la inicial entre los valores de EVA y las concentraciones de Ot con una  $r = -0.501$ . (Figura 4 C).

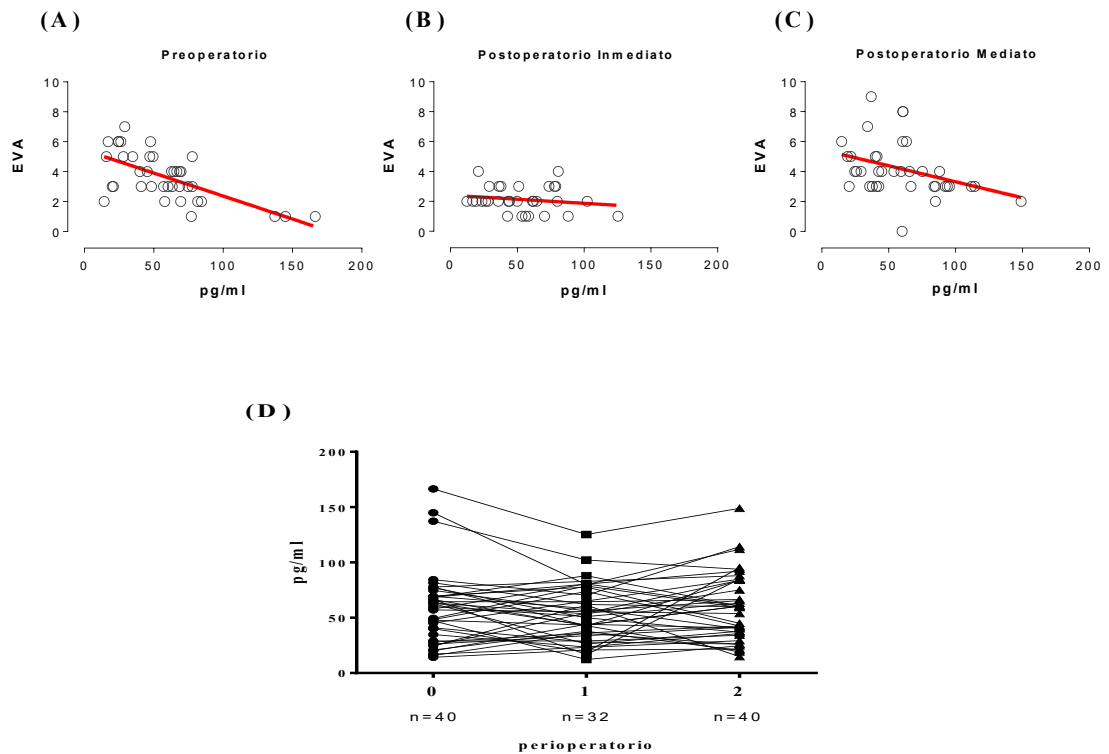


Figura 4. Ot. En la imagen se observa relación inversa de los valores de Ot con la presentación clínica de dolor en el preoperatorio (A) valor de  $r = -0.6536$ , durante el postoperatorio inmediato con efectos anestésicos residuales (B), se encontró una reducción de la correlación  $r = -0.127$ , y durante el postoperatorio mediato (C) la correlación fue de  $r = -0.501$ , (D) Se muestra la relación de las concentraciones en los 3 diferentes momentos de extracción.

## Sustancia P.

Preoperatorio. Las muestras de líquido cefalorraquídeo mostraron una correlación positiva  $r=+0.5662$  entre la sintomatología del paciente y las concentraciones de sP (Figura 5 A).

Postoperatorio Inmediato. Posterior a la cirugía, con reinicio de funciones motoras y sensoriales, pero con efectos anestésicos residuales la correlación entre las concentraciones de sP y EVA fue de  $r=+0.0504$  (Figura 5 B).

Postoperatorio Mediato. En este momento con la sensibilidad y movilidad completa y en ausencia de efectos anestésicos la correlación entre las concentraciones de sP y los valores de EVA fue positiva de  $r=+0.662$ . (En la Figura 5 C se muestran estos resultados).

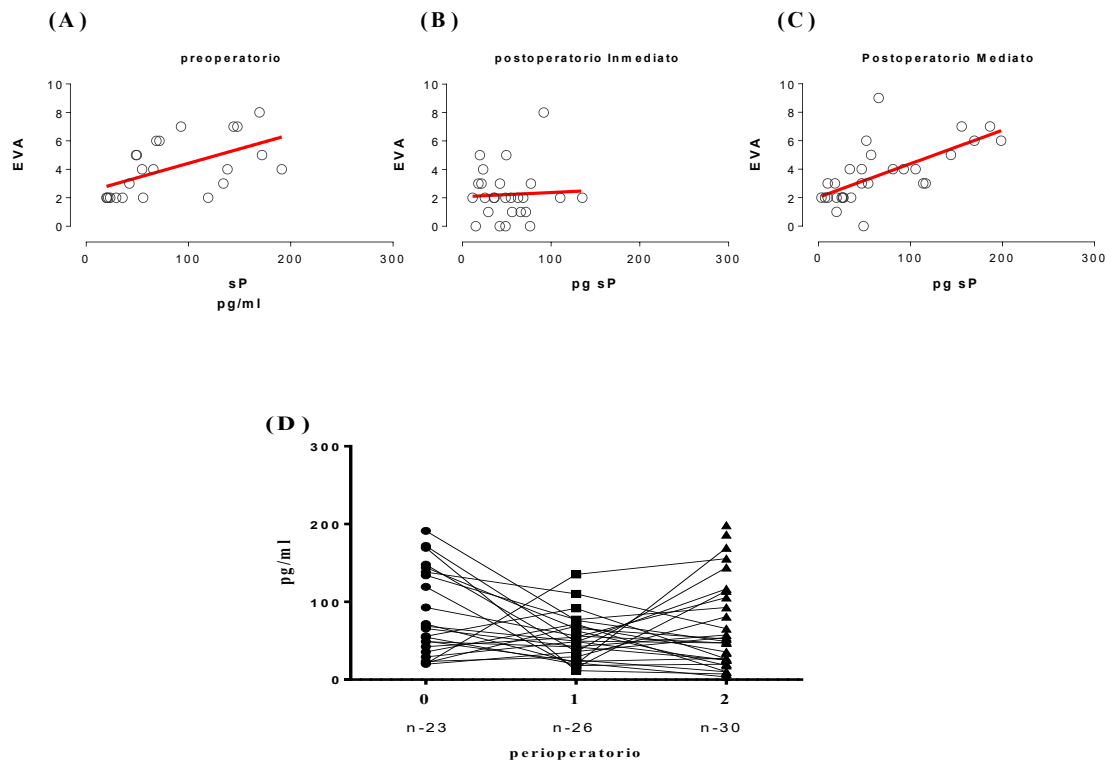


Figura 5. Se muestran las gráficas con los valores de las concentraciones de sP y los valores de la sensación de dolor medidas con EVA. En el perioperatorio observamos una correlación de r de Pearson de + 0.5662 en el preoperatorio (A), en el postoperatorio inmediato una correlación de +0.0504 (B), y durante el postoperatorio mediato (C) se mostró una correlación de +0.662. La correlación entre las concentraciones de sP y EVA fue positiva durante la primera extracción, reduciéndose durante el posoperatorio mediato con la presencia de efectos anestésicos y se incrementó nuevamente en el posoperatorio mediato con remisión de efectos anestésicos subaracnoideos. Se muestra la variación de las concentraciones de sP durante los tres momentos de extracción en el perioperatorio (D).

### **9.1.2.3. Líquido cefalorraquídeo – plasma.**

Las correlaciones de líquido cefalorraquídeo y plasma de Ot y sP con los valores de EVA, no mostraron relaciones importantes por describir. La correlación de los valores de Ot ( $r = -0.040$ ) y sP ( $r = + 0.054$ ), muestran valores r de Pearson no significativos en los compartimientos Cefalorraquídeo y vascular.

## **9.2. VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFÍCIL CONTROL.**

Fueron 3 series de casos en esta etapa experimental. Inicialmente se utilizó Ot epidural en dos pacientes en etapa terminal oncológica que no respondían a tratamiento analgésico, y que tenían varios efectos adversos como náusea, sedación y vómito.

### **9.1.1. Primera serie de casos.**

En la primera etapa los 2 casos nos permitieron observar comparativamente la administración de Ot vs morfina; Los resultados muestran que la Ot tenía un efecto analgésico comparable al obtenido con morfina, pero con una menor cantidad de efectos adversos con la Ot. Se observó una disminución de la sedación, depresión respiratoria, náusea y vómito y una mejor interacción del paciente con su entorno y familiares. Es decir un incremento considerable en la calidad de vida.

### **9.1.2. Segunda serie de casos.**

En la segunda serie se mostró que, en 7 casos con el mismo procedimiento de administración para la Ot, los resultados fueron similares. Así se mostró una disminución de la intensidad del dolor de los pacientes, y un incremento de la calidad de vida medida por Lattinen. De la misma forma se observó una reducción en los efectos adversos propiciados por la medicación.

### **9.1.3. Tercera serie de Casos.**

Con estos antecedentes se procedió a realizar una tercera serie de casos en donde hay 19 casos de pacientes con dolor oncológico severo con calificaciones de EVA promedio de  $7.9 \pm 0.2$ . En estos pacientes hemos observado posterior a la suspensión del tratamiento hay una reducción del dolor a  $2.2 \pm 0.16$  cuando se administra Ot epidural, esta disminución es estadísticamente significativa con una  $p < 0.001$ . La escala de Lattinen, tuvo calificación promedio de  $15.47 \pm 0.4$  con el tratamiento base, estos valores hablan de un deterioro severo a la calidad de vida. Posterior a la administración de Ot, los puntajes de la escala de Lattinen

disminuyó a  $9.5 \pm 0.3$  promedio, con una significancia de  $p < 0.001$  valorado con Wilcoxon. Las calificaciones de Richmond agitation sedation scale (RASS) donde consideramos sedación con calificaciones -1 o menores. Mostraron un porcentaje de pacientes con sedación del 62% con el tratamiento convencional, y una reducción de la misma a un 12.5% cuando se sustituía la terapéutica habitual con Ot, se obtuvo un valor de  $p \leq 0.009$  comparado con el tratamiento convencional. La Nausea y vómito mostraron valores con la terapia habitual de 56% y 43 % respectivamente; posterior a la administración de Ot y con la reducción de otros fármacos, encontramos valores de 0 y 6.25% respectivamente, con un valor de  $p < 0.008$  y 0.03 medidos con X2 y exacta de Fisher siendo significativamente menores los valores de los pacientes tratados con Ot (Figura 6).

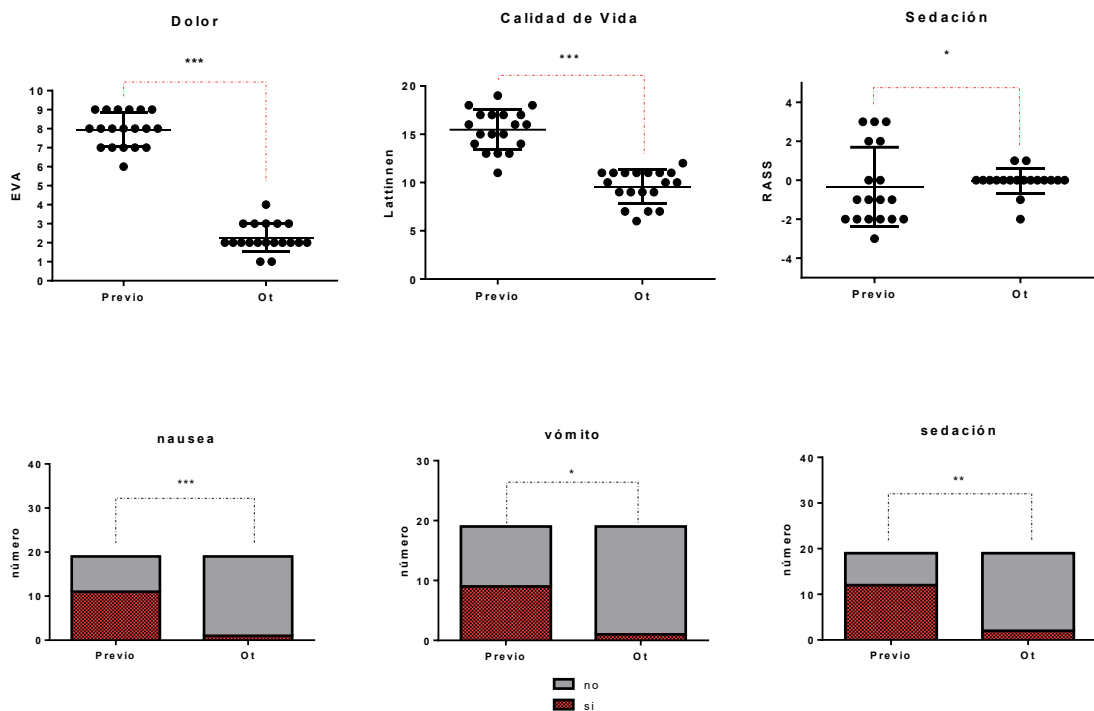




Figura 6. Comparación de los resultados obtenidos durante el tratamiento convencional y el tratamiento con la administración de Ot (n=19). En los paneles superiores están las valoraciones de la sensación de dolor medida con EVA, los índices de calidad de vida valorada con Lattinnen y los valores de sedación vs agitación valorados con la escala de RASS. En la parte inferior tenemos la comparación de los efectos indeseables como náusea, vómito y sedación con los tratamientos convencionales y con la administración de Ot. Se puede observar una reducción en dolor, incremento en calidad de vida con la reducción de Lattinnen (arriba), reducción de la sedación, náusea y vómito (abajo).

### **9.3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

#### **9.3.1. Variables Generales.**

Los pacientes de los tres grupos no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre (control, lidocaína y Ot) entre las siguientes variables generales: (i) Escala de ASA, (ii) edad en años, (iii) índice de masa corporal, (iv) género, (v) consumo anestésico, (vi) duración de cirugía, (vii) balance de fluidos, y (viii) presión pico de vía aérea (datos mostrados a continuación en Tabla I).

Tabla II.

	<b>Control</b>	<b>OT</b>	<b>Lidocaína</b>	<b>Valor de P</b>
--	----------------	-----------	------------------	-------------------

	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>	
<b>Variables generales</b>				
<b>Edad (años)</b>	46.6 ± 4.3	46.9 ± 3.3	42 ± 2.9	0.553
<b>Índice de masa corporal</b>	26.3 ± 1.8	28.1 ± 1.5	27.5 ± 0.9	0.719
<b>Género (masculino/femenino)</b>	2 / 8	3 / 7	3 / 7	
<b>Calificación ASA (American Society of Anesthesiologists scale)</b>				
<b>Asa I</b>	3	4	6	
<b>Asa II</b>	7	6	4	
<b>Consumo de anestésicos durante acto quirúrgico (mg/paciente)</b>				
<b>Midazolam</b>	3.3 ± 0.17	3.45 ± 0.1	3.550 ± 0.2	0.751
<b>Fentanil</b>	0.309 ± 21.8	0.286 ± 16.4	0.293 ± 12.2	0.641
<b>Rocuronio</b>	43.4 ± 1.5	45.4 ± 1.2	44.1 ± 1.1	0.548
<b>Duración (minutos)</b>				
<b>Neumoperitoneo</b>	103.2 ± 3.7	107.5 ± 5.4	105.5 ± 5.2	0.825
<b>Cirugía</b>	109.8 ± 3	112.2 ± 5.6	110 ± 5.4	0.899
<b>Anestesia</b>	120.8 ± 2.8	120.8 ± 2.8	126.1 ± 6.2	0.718
<b>Ingresos (ml)</b>				
<b>Ingresos soluciones cristaloides</b>	1700 ± 44.8	1680 ± 66.7	1590 ± 42.8	0.315
<b>Egresos (ml)</b>				

<b>Sangrado (pérdidas)</b>	Ns	Ns	Ns	
<b>Gasto urinario</b>	205.6 ± 4.12	189.4 ± 16.6	195 ± 16.5	0.707
<b>Presión pico de vía aérea</b>	17.8 ± 1.2	18.3 ± 1.08	18.2 ± 2	0.245

Tabla II. En esta tabla se muestran los resultados de: Edad en años, índice de masa corporal, género, calificación de escala de la ASA, consumo de anestésicos durante el acto quirúrgico, duración de cirugía, balance de fluidos (ingresos y egresos) y presión pico de vía aérea.

### 9.3.2. Parámetros hemodinámicos.

Como respuesta a la incisión quirúrgica se puede observar una respuesta autonómica que consiste en un incremento de frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica y diastólica. Esta respuesta también se manifiesta con la inserción de trócares y se pudo observar una reducción con la infiltración pre incisional de Ot y lidocaína. Es decir, al momento de la incisión, la frecuencia cardiaca del grupo control incrementó sus valores promedio en un 14% ( $21 \pm 3.4$  latidos/min;  $p=0.001$ ), comparado al 2.8% ( $2.01 \pm 1.6$  latidos/min;  $p \leq 0.331$ ) en el grupo Ot y 1.61% ( $1.1 \pm 0.69$  latidos/min;  $p \leq 0.646$ ) del grupo de lidocaína. El incremento de la presión arterial sistólica en el grupo control fue de 27% ( $26.10 \pm 4.7$  mm/Hg;  $p \leq 0.012$ ), comparado a 3.3% ( $3.3 \pm 3.9$  mm/Hg;  $p \leq 0.345$ ) del grupo Ot, y un 2.4% ( $2.4 \pm 0.89$  mmHg;  $p=0.24$ ) en el grupo de lidocaína. Finalmente, la presión arterial diastólica incrementó en un 24% ( $15.1 \pm 3.5$  mmHg;  $p \leq 0.006$ ) en el grupo control, comparado con 4.1% ( $2.4 \pm 3.5$  mmHg;  $p \leq 0.280$ ) en el grupo de Ot, y en un 2.7% ( $1.7 \pm 0.77$  mmHg;  $p \leq 0.6039$ ) en el

grupo lidocaína (Figura 7). Es importante señalar que los pacientes infiltrados subcutáneamente con Ot y lidocaína no mostraron variación significativa en estos parámetros al ser comparados con los valores previos a la incisión. El dato significativo en el grupo control, y esto señala un bloqueo en la respuesta hemodinámica tanto por la Ot como por la lidocaína.

### **9.3.3. Tratamiento de rescate analgésico transoperatorio.**

Los rescates transoperatorios con fentanil fueron dosificados a 0.001mg/kg por rescate. Durante la cirugía 4 pacientes del grupo control recibieron un rescate por paciente. En el grupo de Ot solo un paciente requirió rescate, y en el grupo de lidocaína 2 pacientes utilizaron rescate de fentanil.

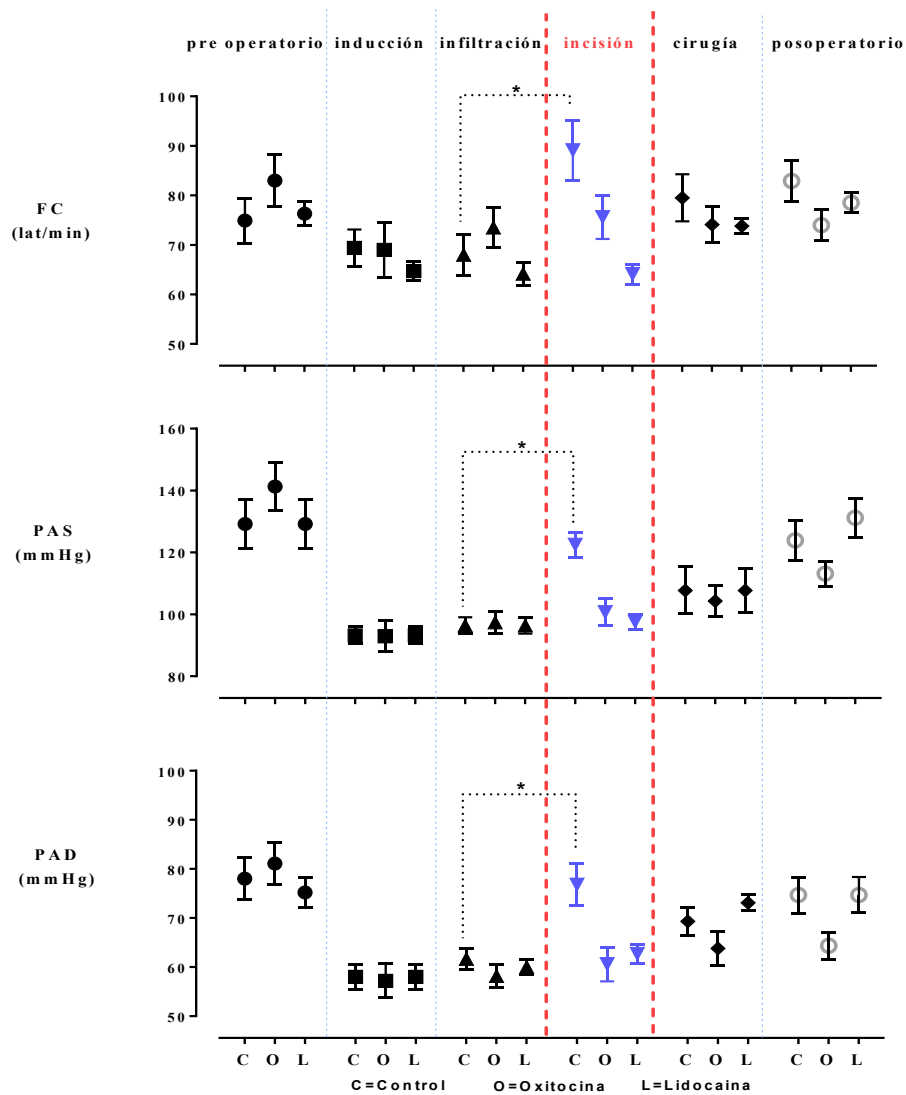


Figura 7. Variaciones de los parámetros hemodinámicos durante el proceso perioperatorio.

Durante la incisión quirúrgica, los resultados muestran que estas variaciones fueron significativamente mayores en el grupo control, al ser comparado con los grupos de Ot y lidocaína. Y estas variaciones son en la frecuencia cardiaca (FC), presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD).

#### **9.3.4. Parámetros respiratorios.**

No existió diferencia significativa en los parámetros respiratorios entre los pacientes de los tres grupos en oximetría de pulso, o CO<sub>2</sub> al final de la espiración (datos no mostrados). Los parámetros de ventilación mecánica no cursaron con diferencias entre los tres grupos. Las presiones máximas de la vía aérea durante el procedimiento quirúrgico fueron de  $17.8 \pm 1.2$  cmH<sub>2</sub>O para el grupo control, mientras que el grupo de Ot manejó valores de  $18.3 \pm 1.08$  cmH<sub>2</sub>O, y  $18.2 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O en el grupo de lidocaína ( $p \leq 0.245$ ) (Tabla I).

#### **9.3.5. Dolor posoperatorio.**

Durante su ingreso al área de recuperación, las medias de los valores de escala EVA fueron similares entre los tres grupos. El grupo control tuvo una media de  $2.6 \pm 0.3$ , el grupo Ot fue de  $1.7 \pm 0.2$  ( $p=0.093$ ) y el grupo de lidocaína de  $1.9 \pm 0.1$  ( $p=0.076$ ) (Figura 8). Sin embargo, durante el alta de la unidad de cuidados postanestésicos, los valores de EVA mostraron una diferencia significativa entre el grupo control y los grupos de Ot y lidocaína. El grupo control mostró un valor de EVA de  $3.8 \pm 0.53$ , el grupo de Ot de  $2.1 \pm 0.23$  ( $p=0.001$ ) y el grupo de lidocaína de  $2.2 \pm 0.35$  ( $p=0.007$ ) (Figura 8). Finalmente, 24 horas posteriores a la cirugía la calificación promedio de EVA fue de  $3.6 \pm 0.45$  para el grupo control,  $1.7 \pm 0.39$  para el grupo Ot ( $p \leq 0.0038$ ) y  $2.1 \pm 0.27$  para el grupo de lidocaína ( $p \leq 0.07$ ).

Los rescates analgésicos durante el posoperatorio, en PACU fueron con morfina (0.05mg/kg). Cinco pacientes del grupo control recibieron morfina como rescate durante su estancia en recuperación y solo un paciente del grupo de Ot y uno del grupo de lidocaína requirieron rescate analgésico en esta etapa. Por último, durante la hospitalización solo 1 paciente del grupo control recibió tramadol.

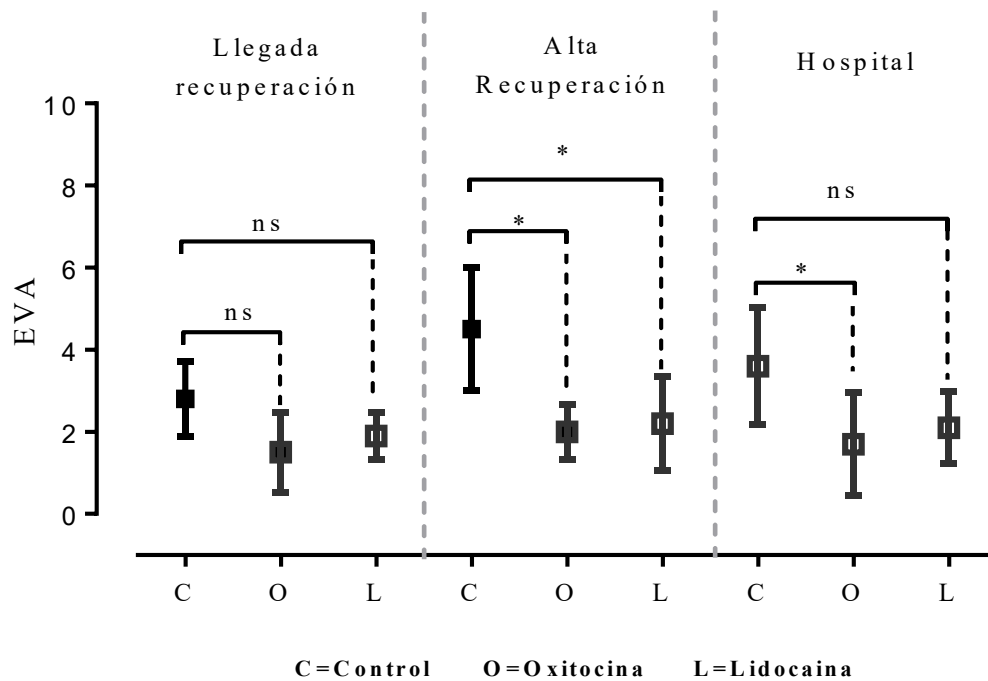


Figura 8. Los valores obtenidos mediante la escala de EVA en el periodo posoperatorio fueron significativamente menores en los grupos infiltrados por Ot y lidocaína durante su egreso de recuperación post anestésica y en hospitalización.

### 9.3.6. Efectos Adversos.

Durante la revisión previa, al alta hospitalaria de los pacientes, el cirujano examinó los diversos aspectos implicados en la recuperación quirúrgica y no hubo diferencia en las condiciones de los pacientes de los tres grupos. Ningún paciente manifestó algún efecto adverso local o sistémico.

## **10. DISCUSIÓN**

### **10. 1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

Un dato relevante en la investigación clínica es mostrar la correlación que podría existir entre las concentraciones de sustancias implicadas con el proceso de dolor, inflamación y las manifestaciones clínicas de los pacientes (Arendt-Nielsen, et al., 2014). Algunos estudios han mostrado que existe una relación entre las concentraciones de Ot y algunos procesos de tipo afectivo – emotivo, como la ansiedad y depresión que frecuentemente están asociados a procesos de dolor (Carson, et al., 2014). También pudo observarse que el incremento de Ot mediante administración exógena podría corregir estos trastornos (Neuman et al., 2015).

#### **10.1.1. Concentraciones de los péptidos y su relación con el género de los pacientes.**

La Ot es vinculada con la regulación de aspectos de conductas reproductivas, sociales y emocionales de género, como la afectividad y el apego materno neonatal, entre otras. Sin embargo, existen investigaciones que muestran que la cantidad de Ot en condiciones no gestantes son iguales entre ambos sexos (Yang et al., 2015) y nuestros resultados coinciden con esta información. Este resultado tiene suma importancia debido a que la Ot como hemos mencionado, clásicamente ha sido vinculada con aspectos relacionados a procesos conductuales y reproductivos del sexo femenino, siendo actualmente vinculada con aspectos de la conducta social en el sexo masculino, incluyendo la paternidad (Yoshihara, et al., 2018). De igual manera, nuestros resultados muestran que las concentraciones de sP no difieren entre hombres y mujeres.



### **10.1.1.2. Ot y su correlación con dolor.**

Hay varios estudios que muestran que la Ot está implicada en el proceso de modulación de dolor y la analgesia endógena del organismo en diferentes modelos experimentales con especies animales (Condes Lara et al. 2004; 2008; 2009; 2012; Martínez-Lorenzana, et. Al. 2008; Rash, et. Al 2014; Rojas Piloni et al., 2012) y en humanos (Condes Lara et al., 2016; Yang, 1994; Wang, et al., 2013; Paloyelis, et al., 2016). La estimulación del núcleo Paraventricular del Hipotálamo reduce la actividad nociceptiva en distintos modelos de dolor, y fue descrito que el proceso modulador nociceptivo es mediado por Ot (Condes Lara et al., 2005; Miranda Cárdenas, et al., 2006; Martínez-Lorenzana, et. Al. 2008). También existe evidencia de la presencia de conexiones del núcleo paraventricular del hipotálamo a diferentes niveles de la médula espinal, que están relacionadas con el proceso modulador nociceptivo (Condes Lara et al., 2007; Rojas Piloni et al., 2012). Investigaciones en humanos han mostrado que la administración de Ot por diferentes vías puede incrementar las concentraciones cerebro espinales del péptido y que esto se asocia a una reducción del dolor (Yang, 1994; Wang, et al., 2013; Paloyelis, et al., 2016). La administración nasal de Ot en humanos redujo la respuesta nociceptiva en un modelo de estimulación mediante potenciales evocados por láser y fué vinculado con el incremento de Ot en líquido cefalorraquídeo (Paloyelis, et al., 2016). Coincidentemente con esto, nuestros resultados muestran que los niveles de Ot están directamente relacionados con el proceso de analgesia, y son contrarios a la sintomatología de dolor, existiendo correlación entre las concentraciones del péptido (Ot) y las calificaciones de dolor medidas con EVA de pacientes evaluados. Esto muestra que la Ot podría tener una relación en aspectos relacionados con la analgesia en humanos.

Nuestro estudio muestra, que existe una correlación inversa entre las concentraciones en líquido cefalorraquídeo de Ot con la percepción de dolor de los pacientes indicando que, las concentraciones menores de Ot incrementan la sensación de dolor. En otro aspecto, observamos que las concentraciones de Ot en pacientes sanos que no eran portadores de dolor crónico, no existía una correlación de los valores de Ot con el dolor medido por EVA. Lo anterior corresponde con estudios que mostraron que no existía efecto farmacológico de la Ot en pacientes sanos sin dolor (Yang, 1994; Eisenach, et al., 2014).

Durante el seguimiento de varias extracciones realizado en el estudio encontramos que existía una correlación negativa entre la concentración de Ot y los valores de dolor que era similar a la observada en los pacientes del grupo de extracción única con dolor. Existió una pérdida de esta correlación posterior a la administración de fármacos anestésicos subaracnoideos. Al término de los efectos anestésicos, se retomó nuevamente una correlación negativa similar a la mostrada al inicio de la observación entre las concentraciones de los péptidos con la percepción de dolor.

En resumen, nuestros resultados coinciden con el concepto de que el incremento de las concentraciones subaracnoideas de Ot en los pacientes tiene una relación importante en el favorecimiento de la analgesia del organismo y también muestran que las concentraciones de Ot pueden modificar la percepción de pacientes con dolor, no siendo así en pacientes sanos.

### **10.1.3. sP y su correlación con dolor.**

La sustancia P es un péptido que ha sido relacionado con el proceso de transmisión nociceptiva (Olgart, et al., 1977). Esta actividad pro-nociceptiva del péptido encontrado en

estudios previos también muestra que la administración de opioides puede reducir su secreción y en relación a esto favorecer la analgesia (Sjoostrom, et al., 1988). Los antecedentes muestran que los fenómenos nociceptivos son capaces de incrementar la presencia de sP líquido espinal o plasma y que estos incrementos están relacionados con manifestaciones de dolor de los pacientes. Nuestros resultados muestran que el incremento de las concentraciones de sP se correlacionan con la sintomatología de dolor de los pacientes estudiados, que a mayor concentración de sP incrementaron la percepción de dolor. La correlación encontrada entre las concentraciones de sP y la sintomatología valorada con EVA se modificó con los fármacos anestésicos espinales durante la observación longitudinal, viéndose disminuidas las concentraciones de sP con respecto a la primera extracción y recuperando sus valores en la última extracción cuando los efectos anestésicos habían remitido. Nuestros resultados coinciden con los aspectos descritos en la bibliografía, que muestran que existe una correlación entre la sP con la actividad pro- nociceptiva del sistema endógeno del organismo (Jarcho, et al., 2013; Lisowska, et al., 2016).

La valoración de la correlación de las concentraciones de Ot y sP respecto a las de plasma no mostró una interacción con la sintomatología de dolor de los pacientes, a diferencia de los datos encontrados en líquido cefalorraquídeo. Esto ha sido descrito previamente en algunos artículos, donde pareciera que la funcionalidad del compartimento vascular no estaría relacionado con las mismas funciones del sistema nervioso central (Kaguerbauer et al., 2013; Valstad et al., 2016)) y no parece ser la excepción en los procesos de dolor – analgesia.

#### **10.1.4. Limitaciones del estudio.**

El estudio de la relación entre las sustancias implicadas con los procesos como la percepción del dolor puede ser complejo porque existen múltiples participantes fisiológicos y su variabilidad.

Existen varios métodos para valorar las concentraciones de diferentes sustancias del organismo. Las más comúnmente utilizadas en investigaciones de los péptidos seleccionados en este estudio son Radio inmuno ensayo (RIA), y la elegida por nosotros ELISA. Los valores de las concentraciones de Ot y sP que se encuentran reportados en la literatura muestran una gran disparidad relacionada a la técnica de medición utilizada que es más notoria en los reportes de medición de plasma. Los resultados con RIA mostraron valores de concentraciones menores a las reportadas en investigaciones que utilizaron técnica de ELISA (sin proceso de extracción, no incluido en el procedimiento metodológico del Kit utilizado) (Lefevre, et al., 2017). En otro aspecto, es importante señalar que es difícil encontrar una especificidad para cualquiera de las sustancias estudiadas que mostraron una gran variabilidad entre las concentraciones y las calificaciones de EVA de los pacientes de los grupos con dolor, y esto puede estar relacionado con la gran cantidad de integrantes implicados en la transmisión, modulación y procesamiento del dolor. Es necesario realizar más estudios para valorar las correlaciones entre diferentes sustancias implicadas en estas funciones y su interacción en la percepción de los pacientes.

### **10.1.5. Perspectivas.**

Existe desigualdad entre los resultados de la valoración de concentraciones de sustancias peptídicas de dos técnicas frecuentemente utilizadas (RIA vs ELISA), que aparentemente son condicionados en el método de ELISA por la necesidad de un proceso de extracción que permite mejorar el límite de detección y la precisión de las mediciones, esto reduce importantemente la practicidad de su uso. Debemos encontrar procesos de extracción efectivos y de costos asequibles que permitan acercar los resultados de ELISA con RIA, debido a que ELISA podría ser ideal sobre RIA por el costo, la infraestructura necesaria y la exposición ambiental a radiación.

## **10.2. VALORACION DE LA ADMINISTRACION EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLOGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFICIL CONTROL.**

La información disponible muestra desde hace varios años que la Ot es un potente antinociceptivo en modelos animales, un fármaco eficaz para el manejo del dolor, y ha mostrado capacidad para uso clínico y algo que resulta difícil de entender es que no ha surgido como una herramienta constante en el manejo del dolor.

Como mencionamos previamente existe la necesidad de buscar fármacos adyuvantes que puedan ser incluidos en el tratamiento de pacientes con dolor severo. Un concepto aceptado del tratamiento analgésico es el uso de varios fármacos con distintos mecanismos de acción y diferentes vías de administración que incrementan la eficiencia y reducen los efectos adversos (Macrae, 2008; Mohamed, et al., 2018; White, 2008).

### **10.2.1. Tratamiento de dolor con Ot epidural en pacientes oncológicos terminales.**

El dolor en pacientes oncológicos terminales y los síntomas asociados como la sedación, depresión respiratoria, náusea y vómito, entre otros, deterioran la calidad de vida y en estas etapas de la enfermedad, la terapéutica basada en su control y manejo es prioritario (Stewart and Novick, 1977; Van den Beuken, et al., 2016). El mal manejo de síntomas de los pacientes oncológicos terminales es una situación clínica desgastante para los pacientes, sus familias e inclusive para los médicos y el personal encargado de su atención.

La administración de Ot epidural en nuestra primera serie de casos mostró que puede contribuir a reducir la intensidad de dolor incluso comparable con la analgesia otorgada con morfina (Condés Lara, et al., 2016). De la misma forma observamos que, la administración de Ot por vía epidural permitió reducir importantemente la dosis administrada de fármacos opioides por distintas vías y disminuyó los efectos adversos conferidos al manejo convencionalmente utilizado.

Nuestros resultados coinciden con investigaciones que describen el efecto antinociceptivo de Ot por distintas vías de administración como la nasal (Paloyelis, et al., 2016), intratecal (Madrazo, et al., 1987; Yaksh, 2014) o incluso la más recientemente descrita, la infiltración local (González-Hernández, et al., 2017; Manzano-García, et al., 2018), que denotan propiedades de la hormona en el tratamiento de dolor ocasionado por diferentes patologías.

En nuestra segunda serie de casos, los pacientes nuevamente mostraron una reducción del dolor de manera notable con la administración epidural de Ot y además, con la disminución de náusea y vómito incrementaron su alimentación; mostraron reducción de la sedación que

mejoró el estado de conciencia, con lo que tuvieron un incremento en la movilización y la interacción con su entorno; por último, mejoraron la sensación de bienestar atribuida a la reducción de la presencia de síntomas desagradables.

En la tercera serie de casos, la valoración de los síntomas mediante la escala de evaluación de Edmonton mostró una reducción del dolor posterior a la administración de Ot, y nuevamente era acompañado a una reducción de los síntomas asociados al tratamiento con opioides como habíamos notado en las otras dos series de casos. La excepción existió en la reducción de la disnea, donde incluso existió un incremento menor que asociamos a que el tratamiento con morfínicos mejora dicha sintomatología.

#### **10.2.2. Calidad de vida.**

La valoración del manejo de los síntomas de los pacientes oncológicos, es un indicador importante de la calidad de vida de los pacientes paliativos (Stewart and Novick, 1977; Van den Beuken, et al., 2016). El control del dolor con Ot por vía epidural fue eficaz en los pacientes tratados y como mencionamos previamente, redujo considerablemente las necesidades de opioides y otros fármacos condicionando una menor cantidad de efectos adversos, traduciéndose en un importante incremento en la calidad de vida valorado con escalas apropiadas. El tratamiento de dolor y la disminución de otros síntomas en los pacientes con enfermedad oncológica terminal es un objetivo terapéutico principal y es sin duda alguna, un derecho de todos los pacientes. Esto debe ser una responsabilidad y compromiso fundamental del equipo tratante del manejo paliativo para la medicina actual (Yates, 2017).

Nuestros resultados muestran que el uso de Ot para manejo de dolor por vía epidural en pacientes oncológicos terminales es una alternativa adyuvante factible que posee grandes posibilidades de desarrollo mediante nuevas y más amplias investigaciones de este tipo (Condés-Lara, et al., 2016).

### **10.2.3. Aspectos éticos.**

La administración de terapias distintas a las convencionales puede ser polémica en grupos de pacientes vulnerables, es por esto que fuimos muy cautelosos en la selección de los pacientes para la administración de Ot. Delimitamos el tratamiento con Ot epidural al momento en que otras terapias hubieran fallado y vigilamos estrechamente situaciones que pudieran actuar en detrimento de los pacientes, tomando en cuenta diferentes opiniones médicas y haciendo hincapié a los pacientes y sus familiares de los beneficios y riesgos del tratamiento de acuerdo a distintas recomendaciones (Hui and Bruera, 2015).

El tratamiento epidural con Ot en pacientes oncológicos terminales surgió por la necesidad de controlar el dolor intratable y con esto, mejorar la calidad de vida. Antes de su uso, se discutió en el departamento de anestesiología y oncología la opción de tratamiento con Ot ante la presencia de falla terapéutica, como alternativa para postergar o evitar la sedación paliativa para el manejo de síntomas, asimismo como lo mencionamos previamente, solicitamos aprobación por los comités de ética del hospital y del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Seguimos los cuatro principios que indican que la relación médico paciente debe ser guiada por autonomía, beneficencia, no – maleficencia y justicia (Beauchamp, 2003; Beauchamp and Childress, 2014). Los pacientes y sus familiares fueron informados acerca del uso de tratamiento que en artículos previos



había sido exitoso, accedieron bajo plena libertad y se siguieron de manera cercana para la monitorización de efectos adversos y observación de resultados. Otorgamos información a los pacientes y sus familiares del procedimiento analgésico mediante la administración de Ot epidural, definiendo riesgos y beneficios probables de su tratamiento. Los pacientes otorgaron su consentimiento bajo información.

#### **10.2.4. Otros aspectos importantes de la administración epidural de Ot.**

Como mencionamos previamente, el tratamiento analgésico con Ot epidural permitió a los pacientes no solamente disminuir el dolor y los efectos adversos de manera considerable, y permitió la posibilidad de realizar actividades que en estos pacientes son importantes como la independencia para realizar sus actividades básicas como alimentarse, moverse y convivir con sus familias. Aunado a esto, la percepción de bienestar de los pacientes describió algunos detalles como la posibilidad de realizar algunos de ellos alguna actividad recreativa, participar en alguna reunión familiar o simplemente poder dormir sin dolor, que en estas etapas de la vida se considera como un logro terapéutico de gran valor (Yates, 2017).

### **10.3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

La medición de parámetros hemodinámicos durante el procedimiento anestésico da información útil en diferentes aspectos del paciente anestesiado.

La valoración de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial es importante en el paciente anestesiado para medir el proceso nociceptivo trans-quirúrgico y su respuesta al tratamiento (Guignard B, 2006). Recientemente, se ha sugerido que la disminución de la respuesta cardiovascular al estímulo nociceptivo no solamente es importante para la protección neurovegetativa, sino también para la aparición del dolor posoperatorio. El control deficiente de los cambios de rango de la frecuencia cardíaca asociados a estímulos quirúrgicos incrementa el riesgo de mantener calificaciones mayores de dolor durante las primeras horas posteriores a la cirugía (Uchida et al., 2017). Por esta razón, ha sido una práctica frecuente combinar fármacos y administrarlos en diferentes sitios en el propósito de contribuir al proceso de anti-nocicepción y reducir el consumo de analgésicos y anestésicos. Para estos fines, se han estudiado fármacos inhalados e intravenosos (Ogawa et al., 2006), neuro-axiales (Katz et al., 1992), e infiltrados periféricamente (Barreveld et al., 2013).

La infiltración pre-incisional de diferentes fármacos han beneficiado a los pacientes en el dolor posoperatorio y es una práctica utilizada en la anestesiología. La infiltración subcutánea de anestésicos locales por si solos han mostrado eficiencia en analgesia postoperatoria en diferentes estudios (Barreveld et al., 2013; Mohamed et al., 2018; Kundra et al., 2016). Aunado a la reducción de dolor posoperatorio, la infiltración preincisional de fármacos tiene el objetivo de disminuir las dosis de medicamentos de alto riesgo (por ej. opioides) y sus correspondientes efectos adversos, como son la depresión respiratoria, náusea y vómito, entre otros (Apfelbaum, et al., 2003; Chester, et al., 1990; Daniel, et al., 1998; Niraj, et al., 2011; Beverly, et al., 2017). Esto se ha relacionado con los opioides usados en el tratamiento analgésico transoperatorio y posoperatorio del dolor, ya que las nuevas recomendaciones

publicadas instan a reducir la prescripción indiscriminada de este tipo de fármacos (Dowell, et al., 2016). En este sentido, la necesidad de nuevos abordajes farmacológicos con menores efectos secundarios es especialmente prioritaria.

Varios estudios han evaluado el rol analgésico de la administración de Ot. La administración cerebroventricular o epidural produjo analgesia remarcable en pacientes con dolor severo y cáncer terminal (Madrazo et al., 1987; Condés-Lara et al., 2016). Los pacientes con dolor lumbar también respondieron al tratamiento con Ot intratecal (Yang et al., 1994). También ha sido estudiado el efecto de la administración de Ot intranasal en el tratamiento de diferentes entidades clínicas como el dolor pélvico crónico de origen somático (Rash et al., 2017) y fibromialgia (Mameli et al., 2014). Este es el primer reporte clínico del efecto analgésico de Ot subcutánea. Los resultados de este estudio muestran consistencia con reportes recientes de investigación en animales que describen la activación periférica de receptores de Ot que están presentes en terminales nerviosas peptidérgicas y que producen antinocicepción a largo plazo (González-Hernández, et al., 2017; Manzano- García, et al., 2018; Nersesyan, et al., 2017).

En este estudio encontramos que la administración de Ot previo a la incisión puede producir antinocicepción en pacientes anestesiados. La Ot preincisional bloqueó la respuesta hemodinámica asociada a la reacción autonómica nociceptiva producida por la incisión quirúrgica similar a los pacientes infiltrados con lidocaína. Sumado a lo anterior, los pacientes infiltrados con Ot ó lidocaína, también requirieron menor cantidad de rescates de fentanil transoperatorio que el grupo control. Tomando todo lo anterior en consideración,

nuestros resultados proveen evidencia del efecto antinociceptivo de la infiltración subcutánea de Ot.

En el posoperatorio, a la llegada a recuperación, los pacientes de los tres grupos no mostraron diferencia en los valores de medición de EVA, y pensamos que este resultado puede estar condicionado por el efecto residual de los fármacos usados durante la anestesia general y el uso de rescates transoperatorios de fentanilo. Contrario a esto, al momento del alta de recuperación de los pacientes las calificaciones de EVA fueron menores en los grupos de Ot y lidocaína que las del grupo control. Durante las primeras 24 horas de hospitalización las cifras de EVA de los pacientes del grupo de Ot fueron menores a las de los grupos control e inclusive a los infiltrados con lidocaína. Los pacientes del grupo control también requirieron mayor cantidad de tratamientos de rescate analgésico en el periodo posoperatorio.

## **11. CONCLUSIONES**

### **11.1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS PÉPTIDOS OT Y SP CON LA SINTOMATOLOGÍA DE DOLOR.**

#### **11.1.1. Péptidos y sexo de los participantes.**

Los resultados mostraron interesantemente que las concentraciones de Ot respecto al sexo de los pacientes no son diferentes entre hombres y mujeres. Para sP tampoco se encontró diferencia entre las concentraciones de péptidos entre hombres y mujeres.

#### **11.1.2. Ot y sP en dolor y analgesia**

Podemos concluir en este aspecto que el incremento de las concentraciones de Ot se relaciona con scores de EVA menores y su disminución se asocia a la presencia de dolor. Lo anterior es contrario con las concentraciones de sP donde su incremento muestra mayores intensidades de dolor. Esto manifiesta que los péptidos estudiados en este estudio si se vinculan con la manifestación clínica de dolor como posibles marcadores biológicos, con la limitante significativa de la inespecificidad de la concentración de las sustancias implicadas y su relación con el dolor.

#### **11.1.3. Concentraciones de péptidos en plasma.**

No se encontró relación de las concentraciones entre los péptidos Ot y sP de LCR vs plasma de los pacientes, y no mostraron una correlación significativa entre las concentraciones de los péptidos con la intensidad de dolor o analgesia.

## **11.2. VALORACION DE LA ADMINISTRACIÓN EPIDURAL DE OT EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TERMINALES CON DOLOR DE DIFÍCIL CONTROL.**

La administración de Ot epidural para pacientes con dolor oncológico que era refractario e incluso intratable mostró una reducción considerable en la intensidad de dolor y en los efectos adversos ocasionados por los fármacos tradicionalmente utilizados. Los pacientes incrementaron su calidad de vida, su capacidad para realizar actividades cotidianas y la interacción con sus familiares y el entorno.

## **11.3. ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE OT Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.**

### **11.3.1. Respuesta hemodinámica a la incisión quirúrgica.**

La administración preventiva de pacientes sometidos a mostró durante el periodo quirúrgico una reducción de la respuesta hemodinámica durante la incisión quirúrgica en los pacientes infiltrados con Ot ó lidocaína con respecto a la de los pacientes del grupo control. Condicionando una reducción de los estímulos recibidos durante el proceso quirúrgico a nivel medular.

### **11.3.2. Dolor posoperatorio.**

En el postoperatorio pudimos observar que las calificaciones de dolor durante el alta del área de recuperación mostraban un incremento mayor de dolor en los pacientes del grupo control comparado con los grupos de Ot ó lidocaína. De la misma forma en las primeras horas de hospitalización, los pacientes infiltrados con Ot mostraron valores menores de EVA comparado con pacientes del grupo control, e incluso con los pacientes infiltrados con lidocaína, que pudiera ser asociado a la vida media de lidocaína (no poseemos información de la vida media de Ot por esta vía de administración), y que pudiera ser asociado a efecto más prolongado.

En la observación de efectos adversos, no fue encontrada ninguna complicación o evento asociado a los fármacos del estudio.

### **CONCLUSIÓN GENERAL.**

Como conclusión general podemos manifestar que los procedimientos y resultados mostrados en esta tesis apoyan que la Ot tiene efectos analgésicos y antinociceptivos en humanos. Esto es de suma importancia debido a que podría extenderse su utilización en pacientes con distintos tipos de dolor, manteniendo un perfil farmacológico de bajo riesgo en aspectos importantes como la predisposición a adicciones o aspectos sociales atribuibles a los distintos fármacos narcóticos utilizados.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-2.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97:534–540.
3. Arendt-Nielsen L, Nielsen TA, Gazerani P. Translational pain biomarkers in the early development of new neurotherapeutics for pain management. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:241-54.
4. Barreveld A, Witte J, Chahal H, Durieux ME, Strichartz G.. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg*. 2013; 116:1141-61.
5. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35:e115-e143.
6. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University press, 2009. 6th edn.
7. Beauchamp TL. Methods and principles in biomedical ethics. *J Med Ethics*. 2003;29:269-74.
8. Borsook D, Upadhyay J, Klimas M, Schwarz AJ, Coimbra A, Baumgartner R, George E, Potter WZ, Large T, Bleakman D, Evelhoch J, Iyengar S, Becerra L, Hargreaves



- RJ. Decision-making using fMRI in clinical drug development: revisiting NK-1 receptor antagonists for pain. *Drug Discov.* 2012;17:964–73.
9. Brandow AM, Wandersee NJ, Dasgupta M, Hoffmann RG, Hillery CA, Stucky CL Panepinto JA. Substance P is increased in patients with sickle cell disease and associated with haemolysis and hydroxycarbamide use. *Br J Haematol.* 2016 ;175:237-45.
  10. Brown DC, Agnello K. Intratecal Substance P Saporin in the dog. efficacy in bone cancer pain. *Anesthesiology* 2013;119: 1178-85.
  11. Burgess PR, Perl ER. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol.* 1967;190:541-62.
  12. Carson DS, Berquist SW, Trujillo TH, Garner JP, Hannah SL, Hyde SA, Sumiyoshi RD, Jackson LP, Moss JK, Strehlow MC, Cheshier SH, Partap S, Hardan AY, Parker KJ. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Mol Psychiatry.* 2015;20:1085-90.
  13. Chard T. *An Introduction to Radioimmunoassay & Related Techniques.* (1990) 4th Ed.”, Amsterdam: Elsevier.
  14. Chatzittofis A., Nordström P Uvnäs-, Moberg, Åsberg M., Jokinen J. CSF and plasma oxytocin levels in suicide attempters, the role of childhood trauma and revictimization. *Neuroendocrinology Letters.* 2014; 35; 3.
  15. Chester JF, Stanford BJ, Gazet JC. Analgesic benefit of locally injected bupivacaine after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1990;33:487–9
  16. Condés Lara M, Martínez L, Rodríguez J. *Neurofisiología del dolor: Actualización.* Temas selectos de neurociencias. 2001. Ed. Javier Velázquez Moctezuma.

17. Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J. Paraventricular hypothalamic oxytocinergic cells responding to noxious stimulation and projecting to the spinal dorsal horn represent homeostatic analgesic mechanism: European Journal of Neuroscience, 2009;3;1056-63.
18. Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Díez-Martínez DC, Rodríguez-Jiménez J. Functional interactions between the paraventricular hypothalamic nucleus and raphe Magnus. A comparative study of an integrated homeostatic analgesic mechanism. Neuroscience. 2012;209:196-207.
19. Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, López-Hidalgo M, Rodríguez-Jiménez. Hypothalamospinal oxytocinergic antinociception is mediated by GABAergic and opiate neurons that reduce A-delta and C fiber primary afferent excitation of spinal cord cells. J. Brain Res. 2009;1247:38-49.
20. Condés-Lara M, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, Rojas-Piloni G. Paraventricular hypothalamic nucleus stimulation modulates nociceptive responses in dorsal horn wide dynamic range neurons. Neurosci Lett. 2008;24:444-6
21. Condés-Lara M, Martínez-Lorenzana G, Rojas-Piloni G, Rodríguez-Jiménez. Branched oxytocinergic innervations from the paraventricular hypothalamic nuclei to superficial layers in the spinal cord. J. Brain Res. 2007;1160:20-9.
22. Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, López Hidalgo M, Freund-Mercier MJ. Paraventricular hypothalamic influences on spinal nociceptive processing. Brain Res. 2006;1081:126-37.

23. Condés-Lara M1, Veinante P, Rabai M, Freund-Mercier MJ. Correlation between oxytocin neuronal sensitivity and oxytocin-binding sites in the amygdala of the rat: electrophysiological and histoautoradiographic study. *Brain Res.* 1994; 637:277-86.
24. Condés-Lara M, Zayas-González H, Manzano-García A, Córdova-Quiroz E, Granados-Mortera J, García-Cuevas M, Morales-Gómez J, González-Hernández A. Successful Pain Management with Epidural Oxytocin. *CNS Neurosci Ther.* 2016; 22:532-4.
25. Condés-Lara M, Maie IA, Dickenson AH. Oxytocin actions on afferent evoked spinal cord neuronal activities in neuropathic but not in normal rats. *Brain Res.* 2005;1045:124-33.
26. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med.* 2003 Apr 15;114:477-84.
27. Cregg R, Anwar S, Farquhar-Smith P. Persistent postsurgical pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2013; 7:144-152.
28. Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI. Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by Desflurane and Isoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 43-49.
29. Denda S, Takei K, Kumamoto J, Goto M, Tsutsumi M, Denda M. Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with adenosine 5'-[ $\gamma$ -thio]triphosphate in vitro. *Exp Dermatol.* 2012 ;21:535-7
30. Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016;. 65, 1-49

31. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, Mogensen T. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg*. 1992; 74:495-8.
32. Eisenach JC, Chuanyao T, Curry R: Phase 1 study assessment of intrathecal oxytocin. *Anesthesiology* 2015; 122:407–13.
33. Godínez-Chaparro B, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, Manzano-García A, Rojas-Piloni G, Condés-Lara M, González-Hernández A. The potential role of serotonergic mechanisms in the spinal oxytocin-induced antinociception. *Neuropeptides* 2016;60:51-60.
34. González-Hernández A, Manzano-García A, Martínez-Lorenzana G, Tello-García IA, Carranza M, Arámburo C, Condés-Lara M. Peripheral oxytocin receptors inhibit the nociceptive input signal to spinal dorsal horn wide dynamic range neurons. *Pain*. 2017; 158:2117-2128.
35. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20:161-80.
36. Hargreaves R. Imaging substance P receptors (NK1) in the living human brain using positron emission tomography. *J Clin Psychiatry* 2002;63:18–24.
37. Harrison S, Geppetti P. Substance p. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33:555-76.
38. Hökfelt T, Pernow B, Wahren J Substance P: A pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med*. 2001; 249:27–40.
39. Hökfelt, Thomas, Johanson Olle, Peptidergic Neurones. *Nature*; 1980 ;284:515-21.
40. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med*. 2015 ;4:89-98.

41. Jang MU, Park JW, Kho HS, Chung SC, Chung JW. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis.* 2011 Mar;17(2):187-93.
42. Jarcho JM, Feier NA, Bert A, Labus JA, Lee M, Stains J, Ebrat B, Groman SM, Tillisch K, Brody AL, London ED, Mandelkern MA, Mayer EA. Diminished neurokinin-1 receptor availability in patients with two forms of chronic visceral pain. *PAIN.* 2013;154:987–96.
43. Kagerbauer SM, Martin J, Schuster T, Blobner M, Kochs EF, Landgraf R. Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. *J Neuroendocrinol.* 2013; 25:668-73.
44. Kakagia DD, Fotiadis S, Tripsiannis G, Tsoutsos D. Postoperative analgesic effect of locally infiltrated levobupivacaine in fleur-de-Lys abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31:128-132.
45. Kandel ER, Shwartz JH. *Principles of neural Science.* 5th ed. 2013; 580-607.
46. Katz J. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *Eur J Anaesth.* 1995;10:8–13.
47. Kundra S, Singh RM, Singh G, Singh T, Jarewal V, Katyal S. Efficacy of Magnesium Sulphate as an Adjunct to Ropivacaine in Local Infiltration for Postoperative Pain Following Lower Segment Caesarean Section. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(4):UC18-22.
48. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005; 103:813-820.

49. Lefevre A, Mottolese R, Dirheimer M, Mottolese C, Duhamel JR, Sirigu A. A comparison of methods to measure central and peripheral oxytocin concentrations in human and non-human primates. *Sci Rep.* 2017 Dec 8;7(1):17222.
50. Linnman C. New pieces in the puzzle of substance p. *PAIN.* 2013;154: 966–7.
51. Lisowska B, Siewruk K, Lisowski A. Substance P and Acute Pain in Patients Undergoing Orthopedic Surgery. *PLoS One.* 2016 5;11.
52. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008; 101:77-86.
53. Madrazo I, Franco-Bourland RE, León-Meza VM, Mena I. Intraventricular Somatostatin- 14, Arginine Vasopressin, And Oxytocin: Analgesic effect in a Patient with intractable Cancer pain. *Neurophysiology.* 1987;50:427-31.
54. Mameli S, Pisanu GM, Sardo S, Marchi A, Pili A, Carboni M, Minerba L, Trincas G, Carta MG, Melis MR, Agabio R. Oxytocin nasal spray in fibromyalgic patients. *Rheumatol Int.* 2014; 34:1047-52.
55. Manzano-García A, González-Hernández A, Tello-García IA, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M. The role of peripheral vasopressin 1A and oxytocin receptors on the subcutaneous vasopressin antinociceptive effects. *Eur J Pain.* 2018; 22:511-526.
56. Marchand S. The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain, *Rheum Dis Clin N Am.* 2008: 285–309.
57. Martínez-Lorenzana G, Espinosa-López L, Carranza M, Aramburo C, Paz-Tres C, Rojas-Piloni G, Condés-Lara M. PVN electrical stimulation prolongs Withdrawal latencies and releases oxytocin in Cerebrospinal Fluid, Plasma and spinal cord tissue in intact and neuropathic rats.: *PAIN.* 2008 30;140:265-73.

58. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-979.
59. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res*. 1994;3 Suppl 1:69-76.
60. Millan MJ, Girardon S, Mullot J, Brocco M, Dekeyne A. Stereospecific blockade of marble-burying behaviour in mice by selective, non-peptidergic neurokinin1 (NK1) receptor antagonists. *Neuropharmacology*. 2002 ;42:677-84.
61. Miranda-Cárdenas Y, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez- Jiménez J, López-Hidalgo M, Freund-Mercier MJ, Condés-Lara M. Oxytocin and electrical stimulation of the paraventricular hypothalamic nucleus produce antinociceptive affects that are reversed by an oxytocin antagonist. *Pain* 2006;122:182-89.
62. Mohamed S A, Sayed DM, El Sherif FA, Abd El-Rahman AM Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial. *Eur J Pain*. 2018; 22:951-960.
63. Moreno-López Y, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M, Rojas-Piloni G. Identification of oxytocin receptor in the dorsal horn and nociceptive dorsal root ganglion neurons. *Neuropeptides*. 2013;2:117-23.
64. Morhenn V, Beavin LE, Zak PJ. Massage increases oxytocin and reduces adrenocorticotropin hormone in humans. *Altern Ther Health Med*. 2012 ;18 6:11-8.
65. Nakata Y, Goto T, Morita S: Effects of xenon on haemodynamic responses to skin incision in humans. *Anesthesiology*. 1999;90:406-410.
66. Nersesyan Y, Demirkhanyan L, Cabezas-Bratesco D, Oakes V, Kusuda R, Dawson T, Sun X, Cao C, Cohen AM, Chelluboina B, Veeravalli KK, Zimmermann K,

- Domene C, Brauchi S, Zakharian E. Oxytocin Modulates Nociception as an Agonist of Pain-Sensing TRPV1. *Cell Rep.* 2017; 21:1681-1691.
67. Neumann ID, Slattery DA. Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol Psychiatry.* 2016 ;79:213-21.
68. Niraj G, Kelkar A, Jeyapalan I, Graff-Baker P, Williams O, Darbar A, Maheshwaran A, Powell R. Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery. *Anaesthesia.* 2011; 66:465–471.
69. Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y. Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *J Clin Anesth.* 2006; 18:87-95.
70. Olgart L, Hökfelt T, Nilsson G, Pernow B. Localization of substance P-like immunoreactivity in nerves in the tooth pulp. *Pain.* 1977;4:153-9.
71. Paloyelis Y, Krahé C, Maltezos S, Williams SC, Howard MA, Fotopoulou A. The Analgesic Effect of Oxytocin in Humans: A Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Study Using Laser-Evoked Potentials. *J Neuroendocrinol.* 2016;28.4;1-10.
72. Parris WC, Sastry BV, Kambam JR, Naukam RJ, Johnson BW. Immunoreactive substance P in human saliva. A possible marker of chronic pain. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Sep 20;694:308-10.



73. Price J, Mudge AW. A subpopulation of rat dorsal root ganglion neurones is catecholaminergic. *Nature*. 1983 Jan 20;301(5897):241-3.
74. Radhakrishnan V, Henry JL: Electrophysiology of neuropeptides in the sensory spinal cord. *Prog Brain Res*. 1995; 104: 175–95.
75. Rash JA, Toivonen K, Robert M, Nasr-Esfahani M, Jarrell JF, Campbell T S. Protocol for a placebo-controlled, within-participants crossover trial evaluating the efficacy of intranasal oxytocin to improve pain and function among women with chronic pelvic musculoskeletal pain. *BMJ Open*. 2017. 7: e014909.
76. Rash JA, Aguirre-Camacho A, Campbell TS. Oxytocin and pain: a systematic review and synthesis of findings. *Clin J Pain*. 2014 ;30:453-62. .
77. Reiter MK, Kremarik P, Freund-Mercier MJ, Stoeckel ME, Desaulles E, Feltz P. Localization of oxytocin binding sites in the thoracic and upper lumbar spinal cord of the adult and postnatal rat: a histoautoradiographic study. *Eur J Neurosci*. 1994 ;6:98-104.
78. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;164: 444-5.
79. Rojas-Piloni G, Rodríguez-Jiménez J, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M. Dorsal horn antinociception mediated by the paraventricular hypothalamic nucleus and locus coeruleus: a comparative study. *Brain Res*. 2012; 21;1461:41-50.
80. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 ;37:1593-601.

81. Sharon L. Kracoffl, Vladimir Kotlovker. Post Dural Puncture Headache—Review and Suggested New Treatment. *Open Journal of Anesthesiology*, 2016; 6: 148-63.
82. Sjöström S, Tamsen A, Hartvig P, Folkesson R, Terenius L. Cerebrospinal fluid concentrations of substance P and (met)enkephalin-Arg6-Phe7 during surgery and patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 1988 ;67:976-81.
83. Snider RM, Constantine JW, Lowe 3rd JA, Longo KP, Lebel WS, Woody HA, Drozda SE, Desai MC, Vinick FJ, Spencer RW. A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK1) receptor. *Science*. 1991;251:435–7.
84. Stewart BH, Novick AC. Current perspectives on palliative therapy in cancer of the bladder. *Cancer Res*. 1977 ;37:2781-8.
85. Swanson LW, McKellar S. The distribution of oxytocin- and neurophysin-stained fibers in the spinal cord of the rat and monkey. *J Comp Neurol*. 1979;188:87-106.
86. Stock S, Uvnäs-Moberg K. Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anaesthetized rats. *Acta Physiol Scand*. 1988 ;132:29-34.
87. Takagi T, Tanizawa O. Oxytocin in the cerebrospinal Fluid and Plasma of Pregnant and Non Pregnant Subjects.. *Horm. Metabol. Res*. 1985;17:308-10.
88. Takasusuki T, Yaksh T L. Regulation of spinal Substance P release by intrathecal Calcium Chanel blockade. *Anesthesiology*. 2012;109:76–83.
89. Uchida S, Kadoi Y, Saito S. Differences in heart rate variability may be related to the appearance of postoperative pain in patients undergoing breast cancer surgery. *JA Clinical Reports. Analg*.2017; 77:362-79.

90. Vadivelu N, Mitra S, Urman R. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept: Local and Regional Anesthesia. 2014; 7:17-22.
91. Valstad M., Alvares A., Andreassen V., Westlye L., Quintana D. The relationship between central and peripheral oxytocin concentrations: a systematic review and meta-analysis protocol. Systematic Reviews. 2016; 5:49
92. Van den Beuken-van Everdingen, Hochstenbach L, Joosten E, Tjan-Heijnen V, Janssen D. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2016; 51:1070-90.
93. Vigneaud V, Ressler C, Swan J, Roberts C. The synthesis of oxytocin. Journal of the American Chemical Society. 1954; 76:3115–21.
94. Von Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. J Physiol. 1931;72:74–87.
95. Wang YL, Yuan Y, Yang J, Wang CH, Pan YJ, Lu L, Wu YQ, Wang DX, Lv LX, Li RR, Xue L, Wang XH, Bi JW, Liu XF, Qian YN, Deng ZK, Zhang ZJ, Zhai XH, Zhou XJ, Wang GL, Zhai JX, Liu WY. The interaction between the oxytocin and pain modulation in headache patients. Neuropeptides. 2013 ;47:93-7.
96. Werner MU and Kongsgaard UE. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? Br J Anaesth. 2014;113:1-4.
97. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. Curr Opin Investig Drugs 2008;9:76–82.
98. Woolf CJ and Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth. 1993; 77:362-79.

99. Yang J. Intrathecal Administration of Oxytocin Induces Analgesia in Low Back Pain Involving the endogenous Opiate Peptide System. *Spine*. 1994; 19:867-71.
100. Yaksh TL. Preclinical Toxicity screening of intrathecal Oxytocin in rats and Dogs. *Anesthesiology*, 2014 ;120:951-61.
101. Yaksh TL: Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. *J Pain* 2006;7(Suppl 1):13–30.
102. Yates P. Symptom Management and Palliative Care for Patients with Cancer. *Nurs Clin North Am*. 2017;52:179-191.
103. Yu Y, Kang Y, Qiu G, Lin H, Xu J, Wang X, Xie L, Jiang Y, Jia B, Wang P, Wang G, Li Q, Yang X, Zuo W, Li C. Cerebrospinal fluid oxytocin correlated with peripheral ALT and AST in Chinese female subjects. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36:689-94.
104. Zayas-González H, González-Hernández A1, Manzano-García A1, Hernández-Rivero D2, García-Cuevas MA2, Granados-Mortera JC2, Vaca-Aguirre L2, Flores-Fierro S2, Martínez-Lorenzana G3, Condés-Lara M1. Effect of local infiltration with oxytocin on hemodynamic response to surgical incision and postoperative pain in patients having open laparoscopic surgery under general anesthesia. *Eur J Pain*. 2019 May 22. doi: 10.1002/ejp.1427.

# Effect of local infiltration with oxytocin on hemodynamic response to surgical incision and postoperative pain in patients having open laparoscopic surgery under general anesthesia

Hector Zayas-González MD<sup>1,2</sup> | Abimael González-Hernández PhD<sup>1</sup> |  
Alfredo Manzano-García MD<sup>1</sup> | Donaciano Hernández-Rivero MD<sup>2</sup> |  
Marco Antonio García-Cuevas MD<sup>2</sup> | Juan Carlos Granados-Mortera MD<sup>2</sup> |  
Liliana Vaca-Aguirre MD<sup>2</sup> | Sergio Flores-Fierro MD<sup>2</sup> | Guadalupe Martínez-Lorenzana PhD<sup>3</sup> |  
Miguel Condés-Lara PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México

<sup>2</sup>Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, Salamanca, México

<sup>3</sup>Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México

## Correspondence

Miguel Condés-Lara, Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Boulevard Juriquilla 3001, Querétaro, 76230, México.  
Email: condes@unam.mx

## Abstract

**Background:** Preemptive analgesia encompasses different perioperative interventions that have the final aim of decreasing postoperative pain and improving recovery. Recently, peripheral analgesic effects of oxytocinergic modulation have been suggested. In this regard, we tested the potential analgesic effects of subcutaneous oxytocin (OT) infiltration in patients submitted to laparoscopic cholecystectomy.

**Methods:** Thirty patients with similar general characteristics and medical physical conditions were evaluated. The patients were assigned by simple random selection to one of three groups: (a) OT group ( $n = 10$ ), which received preincisional subcutaneous OT (4  $\mu\text{g}$ /4 ml saline) in the surgical sites for trocar placements; (b) Lidocaine group ( $n = 10$ ), which received subcutaneous lidocaine 1% (4 ml) in the surgical sites; and (c) Control group ( $n = 10$ ), which did not receive any treatment. Then we measured the effect of those treatments on the hemodynamic variations produced as responses to the surgical incisions and trocar insertions (open port placements using the Hasson technique). Moreover, we assessed the intensity of postoperative pain with the visual analogue scale during recovery and 24 hr after surgery.

**Results:** Hemodynamic parameters were stable in both intervention groups (subcutaneous OT and lidocaine) during the surgical incisions and trocar placements, whereas a most likely sympathetic activation due to trocar insertions (open port placements) was not blunted in the placebo group. Furthermore, postoperative pain was diminished in both OT and lidocaine groups when compared to the control group.

**Conclusions:** Preincisional subcutaneous OT administration reduced the hemodynamic response produced by the latter. Furthermore, OT also diminished postoperative pain.

## 1 | INTRODUCTION

Postoperative pain is a major clinical problem, and its treatment and prevention continue to be a challenge to clinicians. Surgical intervention can produce an entity named persistent postoperative pain (PPP) which is characterized by chronic pain that continues after surgical lesions have healed, affects 2%–10% of postsurgical patients, and considerably reduces their quality of life and surgery recovery (Cregg, Anwar, & Farquhar-Smith, 2013; Werner and Kongsgaard, 2014). PPP is considered a growing health issue with a large population at risk (Macrae, 2008) and high prevalence (Cregg et al., 2013).

One measure that has been recently under intense development is preventive analgesia (PA). PA encompasses different perioperative interventions that have the final aim of decreasing postoperative pain and the consumption of analgesics (Vadivelu et al., 2014; White, 2008; Woolf & Chong, 1993). Besides, it has been shown that PA reduces the incidence of PPP (Lavand'homme, De Kock, & Waterloos, 2005). Different techniques of PA have been studied, including neuraxial, systemic and local infiltration of several drugs (Vadivelu et al., 2014).

Local infiltration in the surgical area before incision using anesthetic agents is already a common practice that has proven to be useful to reduce the intensity of postoperative pain, probably through a deafferentation process (Ejlertsen, Andersen, Eliassen, & Mogensen, 1992). Nevertheless, the most common agents (i.e., bupivacaine), especially at large doses, can produce adverse effects (Kakagia, Fotiadis, Tripsiannis, & Tsoutsos, 2007). Also, it is considered that the effect of the currently used drugs is limited by their duration of action (White, 2008). Therefore, the inclusion of adjuvants or drugs with different mechanisms of action seems suitable to improve the PA.

Oxytocin (OT) is an interesting molecule that has demonstrated analgesic properties in basic and clinical research. Central administration of OT produces antinociception in rodents (Condés-Lara, Martínez-Lorenzana, Rodríguez-Jiménez, & Rojas-Piloni, 2008; Condés-Lara, Martínez-Lorenzana, Rojas-Piloni, & Rodríguez-Jiménez, 2007; Condés-Lara, Rojas-Piloni, Martínez-Lorenzana, & Rodríguez-Jiménez, 2009; Condés-Lara et al., 2006) and potent analgesia in humans (Condés-Lara et al., 2016) without adverse effects. Recently it was shown, using electrophysiology and behavioural pain models, that local peripheral (subcutaneous) administration of OT produces long-lasting antinociception in rats (González-Hernández et al., 2017). Using pharmacological and histologic approaches, González-Hernández et al., showed that the oxytocinergic antinociceptive effect was achieved through the local activation of OT receptors expressed in peripheral

### Highlights

- Preincisional subcutaneous oxytocin reduces nociceptive response to surgical incision.
- Subcutaneous oxytocin reduces postoperative pain.

nerve terminals in the skin. Immunofluorescence revealed that these OT receptors are co-expressed with the pronociceptive peptide CGRP but not with the IB4 marker. These findings were the rationale to assess if subcutaneous OT administration also produces antinociception and analgesia in patients subjected to surgery.

The primary objective of the present study was to evaluate the antinociceptive and analgesic effect of subcutaneous preincisional OT infiltration in the surgical area for open port placements (performed with the Hasson technique) in patients subjected to laparoscopic cholecystectomies. Nociception was assessed by comparing the hemodynamic response (autonomic nociceptive response) produced by surgical incisions between patients infiltrated with OT vs. preincisional lidocaine or no treatment (control).

Then we measure the analgesic component of OT treatment with the quantification of immediate and short-term postoperative pain using the visual analogue scale (VAS).

## 2 | MATERIAL AND METHODS

### 2.1 | Subjects studied

Our institutional bioethics committee approved the study and it was conducted following the Good Clinical Practice guidelines and principles expressed in the Helsinki Declaration. All patients received a careful explanation of the study, and they gave their informed consent. The trial registration number is ISRCTN29008609.

The protocol was performed in patients who underwent scheduled laparoscopic cholecystectomy and gave their participation informed consent. We included adult patients with an American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status Class I and II (e.g., healthy participants or participants with compensated systemic disease). We excluded from the protocol patients with ASA Class II and systemic hypertension, in treatment with antihypertensive medications, ASA Class III or more (decompensated systemic disease), hemodynamic instability (arterial pressure below 80/40 or bradycardia), patients with hypersensitivity to any medication used in the study, patients with chronic use of opioids or neuromodulatory drugs, and patients with acute pain due to cholecystitis. We also, excluded patients

**TABLE 1** General characteristics and clinical variables. The three groups showed no difference in age, body mass index, ASA scale score, anesthetic consumption, duration of surgery, liquid balance (input/output) (data are presented in average  $\pm$  standard error; comparison was performed with a one-way ANOVA with Tukey post hoc test)

	Control	OT	Lidocaine	<i>p</i> -value
General variables				
Age (years)	46.6 $\pm$ 4.3	46.9 $\pm$ 3.3	42 $\pm$ 2.9	0.553
Body mass index	26.3 $\pm$ 1.8	28.1 $\pm$ 1.5	27.5 $\pm$ 0.9	0.719
Gender (male/female)	2/8	3/7	3/7	–
Score, American Society of Anesthesiologists scale				
Asa I	3	4	6	–
Asa II	7	6	4	–
Anesthetic consumption (mg/patient)				
Midazolam	3.3 $\pm$ 0.17	3.45 $\pm$ 0.1	3.550 $\pm$ 0.2	0.751
Fentanyl	309 $\pm$ 21.8	286.7 $\pm$ 16.4	293.2 $\pm$ 12.2	0.641
Rocuronium	43.4 $\pm$ 1.5	45.4 $\pm$ 1.2	44.1 $\pm$ 1.1	0.548
Duration (min)				
Pneumoperitoneum time	103.2 $\pm$ 3.7	107.5 $\pm$ 5.4	105.5 $\pm$ 5.2	0.825
Surgery time	109.8 $\pm$ 3	112.2 $\pm$ 5.6	110 $\pm$ 5.4	0.899
Anesthetic time	120.8 $\pm$ 2.8	120.8 $\pm$ 2.8	126.1 $\pm$ 6.2	0.718
Input (ml)				
Crystalloid input	1700 $\pm$ 44.8	1680 $\pm$ 66.7	1590 $\pm$ 42.8	0.315
Output (ml)				
Estimated blood (loss)	ns	ns	ns	–
Urine output	205.6 $\pm$ 4.12	189.4 $\pm$ 16.6	195 $\pm$ 16.5	0.707
Peak airway pressure	17.8 $\pm$ 1.2	18.3 $\pm$ 1.08	18.2 $\pm$ 2	0.245

under treatment with antihypertensive medications or under chronic analgesic treatment (with opioids and neuro-modulatory drugs). None of our patients received inotropic drugs. Elimination criteria included complications during surgery, e.g., bleeding (more than 500 cc), conversion to open surgery due to technical difficulties, intestinal injury and use of inotropic drugs (ephedrine, atropine) during surgery.

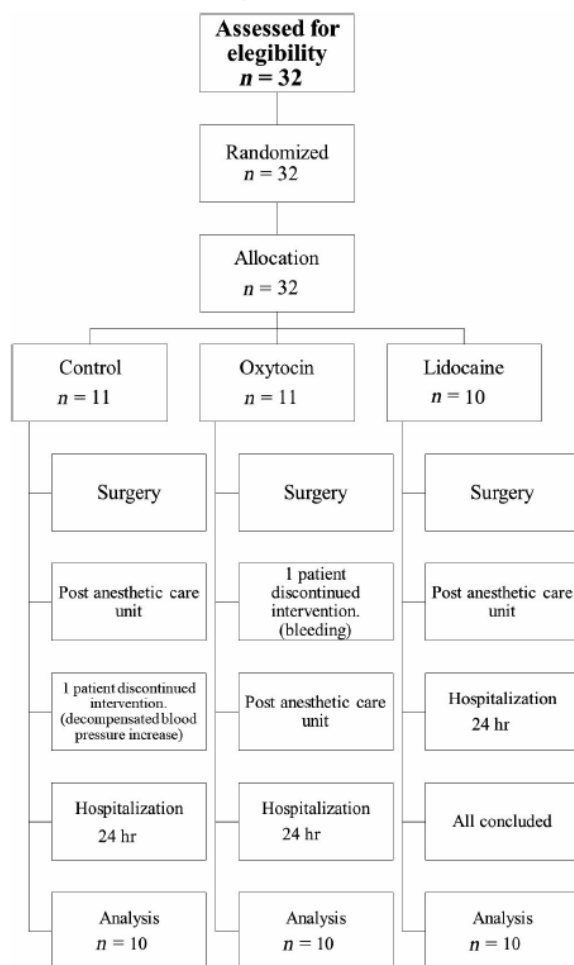
A total of 32 adult volunteers of both sexes participated in the study, our population had an average age of 45.16  $\pm$  12 years (*SE*) (control group: 46.6  $\pm$  4.3; OT group: 47  $\pm$  3.3; lidocaine group: 42  $\pm$  2.9; *p* = 0.553) and a Body Mass Index (BMI) of 27.3  $\pm$  5 (control group: 26.3  $\pm$  1.8; OT group: 28.1  $\pm$  1.5; lidocaine group: 27.5  $\pm$  0.9; *p* = 0.719). 43.3% of patients were classified as ASA I, and 56.6% of cases had an ASA II. No statistical differences in age, physical characteristics and general conditions were found between groups (Table 1).

Of the 32 initial volunteers, 1 patient in the OT group was eliminated due to surgical complications (bleeding more than 500 cc during gallbladder dissection, with conversion to open surgery), and 1 patient in the control group was eliminated due to hypertension after surgery (unconventional postoperative evolution with arterial blood pressure up to 160/95). Thirty patients concluded the protocol (enrolment diagram Fig. 1).

## 2.2 | Surgical procedure and drug administration

Standard general anesthesia was used in all patients. We used midazolam 0.05 mg/kg, fentanyl 0.004 mg/kg, propofol 2 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg for the anesthetic induction. Facemask ventilation in the interval between induction and intubation. Then, orotracheal intubation 2 min after administration of the neuromuscular blocking agent, and initiation of controlled mechanical ventilation, with tidal volume 8–10 ml/kg. Anesthesia maintenance was performed using oxygen (97%) and sevoflurane (2.5% end-tidal fraction at 1.5 minimum alveolar concentrations). Patients' ventilation and respiratory parameters were controlled to maintain an ET CO<sub>2</sub> between 35 and 40 mmHg after the installation of the capnoperitoneum; this was performed in order to compensate for the possible peritoneal CO<sub>2</sub> absorption.

The patients were assigned by simple random selection to one of three groups: (a) OT group (*n* = 10) who received subcutaneous OT (Oxitopisa® 4  $\mu$ g in 4 ml of saline) in each of the surgical sites before the incisions for the placements of three or four trocars. (b) Lidocaine group (*n* = 10) who received subcutaneous infiltration of lidocaine 1% (Pisacaina 1%® 4 ml). (c) Control group (*n* = 10) who did not receive any treatment at the surgical site. The patients and the surgeon were blinded to the composition of the injected solution. The



**FIGURE 1** Flow diagram. A total of 32 patients were selected, 1 patient of the OT group was eliminated due to surgical bleeding (specified in the text), 1 patient of the control group was eliminated due to decompensated blood pressure increase (specified in the text) and 30 patients culminated the protocol

surgical procedure used to insert the trocars was performed with the Hasson technique.

In the three groups, the following parameters were recorded with a GE Health Care model Datex Ohmeda S5 multiparameter compact anesthesia monitor™ during the operation: heart rate, blood pressure (systolic, diastolic and mean), pulse oximetry. Also, ventilatory parameters were measured during all the procedure using a General Electric Datex Ohmeda Anesthesia carestation S/5 Avance Monitor™, including end-tidal CO<sub>2</sub>, tidal volume, respiratory rate, airway pressure. Although these parameters were recorded during the entire procedure, they were documented specifically at the following time points: Basal measurement, anesthetic induction, drug infiltration (corresponding to the post-intubation) during the surgical incisions and trocar

placements (we took the maximum value presented from the incision until the end of the trocar placements), transurgical (insufflation of pneumoperitoneum and the maximum value presented during the gallbladder dissection) and anesthetic emersion (signs after extubation before admission to the post-anesthetic care unit, PACU). Additionally, the requirement of intraoperative salvage administration of fentanyl (0.001 mg/kg) as a response to an increment of blood pressure (>20%) was also documented.

General postoperative pain at rest was assessed using the visual analogue scale (VAS, 0–10) after the patient's admission to and discharge from the PACU and during hospitalization 24 hr after surgery. During their stay in the PACU, patients received morphine (0.05 mg/kg) as a rescue treatment. Then, patients were given a postoperative analgesic scheme with scheduled ketorolac 60 mg/8 hr and, if VAS was greater than 5, salvage treatment with tramadol 50 mg. The number of salvage doses was recorded for postoperative pain evaluation. Finally, the occurrence of adverse effects was also assessed.

## 2.3 | Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism V6.01 software (La Jolla, CA). The Shapiro–Wilk test was used to evaluate the normal distribution of data. A one-way repeated measures analysis of variance (one-way ANOVA) with a Tukey post hoc test were used to compare the changes in cardiovascular parameters (heart rate and systolic and diastolic pressure) evoked by surgical incisions. Postoperative pain values (VAS) between groups were compared using the non-parametric Kruskal–Wallis test, with a Tukey post hoc test. The data are expressed as mean, standard deviation, and 95th and 5th percentiles. Statistical significance was considered with  $p$ -values < 0.05.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | General variables

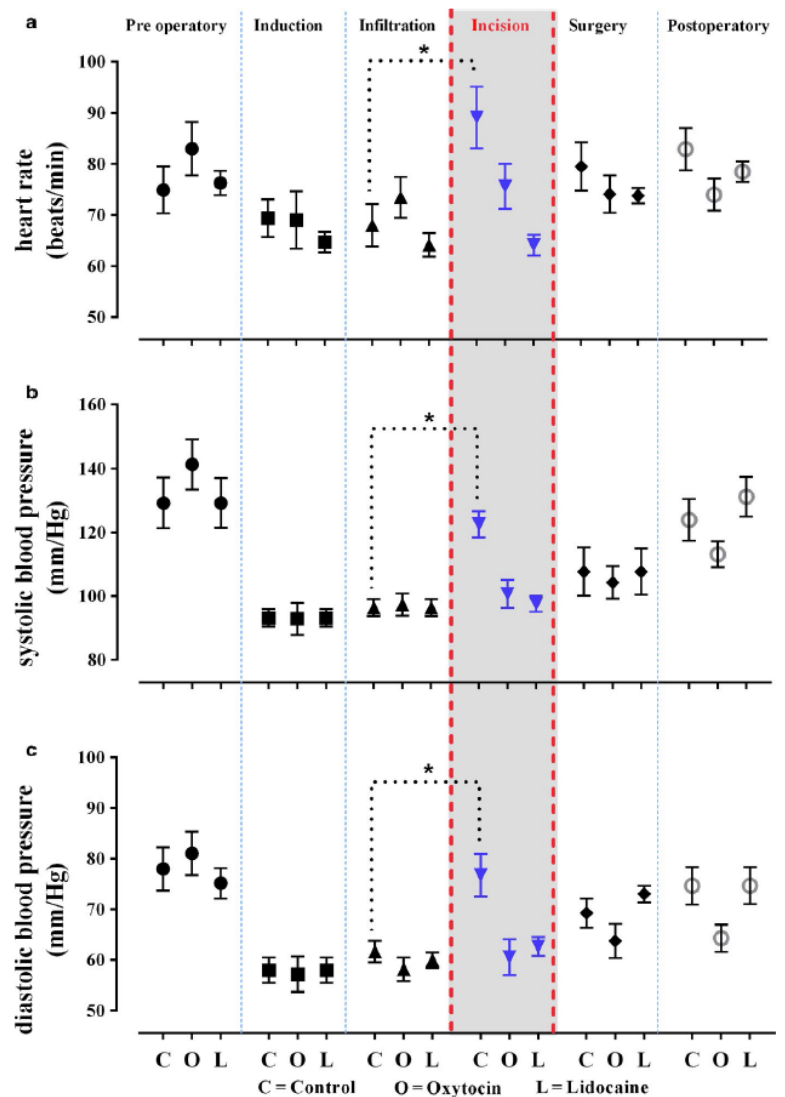
The general measures of the participants showed no significant statistical difference between the three groups (control, lidocaine and oxytocin) in the following general variables: (a) ASA scale, (b) age, (c) body mass index, (d) gender, (e) anesthetic consumption, (f) surgery duration, (g) fluid balance and (h) peak airway pressure (Table 1).

### 3.2 | Cardiovascular parameters

The nociceptive autonomic response (increased heart rate and diastolic and systolic blood pressure) to surgical incisions and trocar insertions was blunted by the subcutaneous



**FIGURE 2** Cardiovascular parameter variations. The cardiovascular parameters (a) heart rate, (b) systolic blood pressure and (c) diastolic blood pressure are depicted throughout the different surgery phases. Each point corresponds to the mean value with standard errors. Vertical dashed lines separate each surgery phase. Grey area delimited by red dashed lines indicate the pharmacological oxytocin (O) or lidocaine (L) effect. Notice the blunt cardiovascular response to incision produced by both treatments. \* $p < 0.05$ , one-way ANOVA, Holm–Sidak post hoc test



preincisional infiltration of OT and lidocaine (Fig. 2). In particular, heart rate mean values in the control group increased by 14% ( $21 \pm 3.4$  beats per minute (bpm);  $p = 0.001$ ), compared to 2.8% ( $2.01 \pm 1.6$  bpm;  $p = 0.331$ ) in the OT group and 1.61% ( $1.1 \pm 0.69$  bpm;  $p = 0.646$ ) in the lidocaine group. Moreover, the increase in systolic blood pressure was of 27% ( $26.10 \pm 4.7$  mmHg;  $p = 0.012$ ) in the control group, compared to 3.3% ( $3.3 \pm 3.9$  mmHg;  $p = 0.345$ ) in the OT group and 2.4% ( $2.4 \pm 0.89$  mmHg;  $p = 0.24$ ) in the lidocaine group (Fig. 2). Finally, the increase in diastolic blood pressure was of 24% ( $15.1 \pm 3.5$  mmHg;  $p = 0.006$ ) in the control group, compared to 4.1% ( $2.4 \pm 3.5$  mmHg;  $p = 0.280$ ) in the OT group and 2.7% ( $1.7 \pm 0.77$  mmHg;  $p = 0.6039$ ) in the lidocaine group (Fig. 2).

### 3.3 | Salvage treatment

The transoperative salvage fentanyl dose was 0.001 mg/kg. During surgery, four patients of the control group received a total of four fentanyl rescue administrations, one per patient. In the OT group, only one patient needed a fentanyl rescue, and in the lidocaine group, two patients required fentanyl rescues.

### 3.4 | Respiratory parameters

There were no significant differences between the groups in pulse oximetry and end-tidal  $\text{CO}_2$  during the procedure (data not shown). The control group had a peak airway pressure of

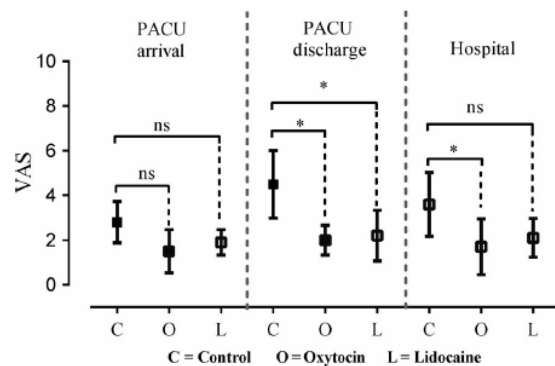
17.8 ± 1.2 cmH<sub>2</sub>O, whereas the lidocaine and OT groups had values of 18.3 ± 1.08 cmH<sub>2</sub>O and 18.2 ± 2 cmH<sub>2</sub>O, respectively ( $p = 0.245$ ) (Table 1).

### 3.5 | Postsurgical pain

The mean VAS scores were similar between groups upon the patients' arrival in the PACU. The control group had a mean VAS score of 2.6 ± 0.3, the OT group of 1.7 ± 0.2 ( $p = 0.093$ ) and the lidocaine group of 1.9 ± 0.1 ( $p = 0.076$ ) (Fig. 3). However, a statistically significant difference was found between the control group and intervention groups upon discharge from the PACU. The control group had a mean VAS score of 3.8 ± 0.53, the OT group of 2.1 ± 0.23 ( $p = 0.001$ ) and the lidocaine group of 2.2 ± 0.35 ( $p = 0.007$ ) (Fig. 3). Finally, 24 hr after surgery, the mean VAS scores were 3.6 ± 0.45 for the control group, 1.7 ± 0.39 for the OT group ( $p = 0.0038$ ) and 2.1 ± 0.27 for the lidocaine group ( $p = 0.07$ ).

### 3.6 | Postoperative pain management

Morphine (0.05 mg/kg) was administered for postoperative treatment in the PACU. Five patients in the control group received morphine rescues, whereas while only one patient in the OT group and one patient in the lidocaine group received morphine rescues. Finally, during hospitalization only one patient in the control group received tramadol. We only describe salvage administrations because hardly any patients required them.



**FIGURE 3** Postsurgical pain. Pain measured by the visual analogue scale

Note: Pain measured by visual analogue scale (VAS) mean values is represented at the post-anesthesia care unit (PACU), at the discharge from the PACU and during hospitalization (24 hr after surgery). Data are depicted as mean with maximum and minimum values. Notice the statistical decrease in VAS values after oxytocin (O) treatment. \* $p < 0.05$ , Kruskal-Wallis non-parametric test, Tukey's post hoc test.

### 3.7 | Adverse effects

At discharge, the surgeon examined the surgical wounds, which were unremarkable in all three groups. None of the patients manifested local or systemic adverse effects.

## 4 | DISCUSSION

The measurement of cardiovascular parameters during the anesthetic procedure gives useful information on different aspects of the anesthetized patient. Heart rate and blood pressure quantification are important for measuring the trans-surgical nociceptive process and its response to treatment (Guignard, 2006). Recently, it has been suggested that the diminution of the cardiovascular response to nociceptive stimuli is relevant not only for neurovegetative protection but also for the appearance of postoperative pain. Poor control over heart rate changes associated with the surgical stimulus increases the risk of maintaining high scores of pain in the first hours after surgery (Uchida et al., 2017). Therefore, for many years it has been an extended practice to combine drugs and administer them in several sites with the aim of improving antinociception and reducing the excessive need for analgesics and anesthetics. Inhaled and intravenous drugs (Ogawa et al., 2006), as well as neuraxial (Katz et al., 1992) and infiltration (Barrevelde et al., 2013) techniques have been studied.

Preincisional infiltration of different drugs has also shown benefit in postoperative pain and currently is a regular practice in the anesthetic practice. The subcutaneous infiltration of simple local anesthetics has shown efficiency in postoperative analgesia in different studies (Barrevelde et al., 2013; Kundra et al., 2016; Mohamed et al., 2018). In addition of reducing postoperative symptoms, the preincisional infiltration of drugs have the aim of diminishing the doses of high-risk medications (e.g., opioids) and their corresponding adverse effects. The latter include respiratory depression, nausea, vomiting (Apfelbaum, Chen, Mehta, & Gan, 2003; Beverly, Kaye, Ljungqvist, & Urman, 2017; Chester, Stanford, & Gazet, 1990; Daniel, Weiskopf, Noorani, & Eger, 1998; Niraj et al., 2011). This is especially true with opioids used in perioperative and postoperative pain management, so much that new directions were recently published to reduce the indiscriminate prescription of this kind of drugs (Dowell, Haegerich, & Chou, 2016). In this sense, the need for new pharmacological approaches with fewer side effects is especially urgent.

Various studies have assessed the analgesic role of OT administration. Cerebroventricular or epidural OT administration produced remarkable analgesia in patients with severe pain and terminal cancer (Condés-Lara et al., 2016; Madrazo, Franco-Bourland, León-Meza, & Mena, 1987). Patients with

low back pain also responded to treatment with intrathecal OT (Yang 1994). The effect of OT intranasal administration in the treatment of different clinical entities such as chronic pelvic pain of somatic origin (Rash et al., 2017) and fibromyalgia (Mameli et al., 2014) was also investigated. However, this is the first clinical report of the analgesic effect of subcutaneous OT. The results from this study are in line with recent basic science reports describing that peripheral activation of OTRs present in skin nerve terminals produces long-lasting antinociception (González-Hernández et al., 2017; Manzano-García et al., 2018; Nerseyan et al., 2017).

In this study, we found that subcutaneous preincisional administration of OT can produce antinociception in anesthetized patients. Preincisional OT blunted the hemodynamic response associated with the nociceptive autonomic reaction elicited by the surgical incisions and trocar placements in patients subjected to laparoscopic cholecystectomy with the Hasson technique. Moreover, during surgery patients infiltrated with OT or lidocaine received fewer fentanyl rescue administrations compared to control patients. Taking all of this into account, our results provide evidence of the antinociceptive effect of OT.

On the other hand, upon arrival in the PACU, both OT and lidocaine-treated patients did not show a significant reduction in the VAS measurements compared to the control group. We hypothesize that this result was conditioned by a residual effect of general anesthesia and the use of transanesthetic fentanyl rescues. However, the preincisional treatment with OT or lidocaine was related to less postoperative pain during discharge from the PACU and during hospitalization compared to control patients. The OT group maintained a statistically significant difference in mean VAS values throughout hospitalization, whereas the lidocaine group did not. Moreover, during the immediate postoperative period the control group required more analgesic rescue treatments with morphine than the patients from the OT or the lidocaine groups.

## 5 | CONCLUSIONS

Based on the results obtained, we can conclude that OT subcutaneous infiltration reduced the cardiovascular response associated with transoperative nociception compared to the control group. Moreover, patients in the OT group require lower transoperative and postoperative analgesic rescues. Finally, OT treatment was associated with low postoperative pain compared to the control group. Importantly, the effects of OT infiltration were similar to those produced by lidocaine treatment. Studies with larger population cohorts are necessary to advance understanding of the effects of subcutaneous OT. However, preincisional OT has the potential to become a valuable option in perioperative pain management.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge Jessica Gonzalez-Norris for proofreading the manuscript. We thank the National Council of Science & Technology (CONACyT Mexico; Grant No. 164536) and PAPIIT (UNAM Mexico; Grant No. IN200415) to MCL. We also thank the authorities of the Hospital Regional PEMEX Salamanca for supporting the realization of this project.

Hector Zayas-González is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomedicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest. The sponsors had no further role in (1) study design; (2) in the collection, analysis and interpretation of data; (3) in the writing of the report; and (4) in the decision to submit the paper for publication.

## REFERENCES

- Apfelbaum, J. L., Chen, C., Mehta, S. S., & Gan, T. J. (2003). Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and Analgesia*, *97*, 534–540.
- Barneveld, A., Witte, J., Chahal, H., Durieux, M. E., & Strichartz, G. (2013). Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesthesia and Analgesia*, *116*, 1141–1161.
- Beverly, A., Kaye, A. D., Ljungqvist, O., & Urman, R. D. (2017). Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiology Clinics*, *35*, e115–e143.
- Chester, J. F., Stanford, B. J., & Gazet, J. C. (1990). Analgesic benefit of locally injected bupivacaine after hemorrhoidectomy. *Diseases of the Colon and Rectum*, *33*, 487–489.
- Condés-Lara, M., Martínez-Lorenzana, G., Rodríguez-Jiménez, J., & Rojas-Piloni, G. (2008). Paraventricular hypothalamic nucleus stimulation modulates nociceptive responses in dorsal horn wide dynamic range neurons. *Neuroscience Letters*, *444*, 199–202.
- Condés-Lara, M., Martínez-Lorenzana, G., Rojas-Piloni, G., & Rodríguez-Jiménez, J. (2007). Branched oxytocinergic innervations from the paraventricular hypothalamic nuclei to superficial layers in the spinal cord. *Brain Research*, *1160*, 20–29.
- Condés-Lara, M., Rojas-Piloni, G., Martínez-Lorenzana, G., & Rodríguez-Jiménez, J. (2009). Paraventricular hypothalamic oxytocinergic cells responding to noxious stimulation and projecting to the spinal dorsal horn represent a homeostatic analgesic mechanism. *European Journal of Neuroscience*, *3*, 1056–1063.
- Condés-Lara, M., Rojas-Piloni, G., Martínez-Lorenzana, G., Rodríguez-Jiménez, J., López-Hidalgo, M., & Freund-Mercier, M. J. (2006). Paraventricular hypothalamic influences on spinal nociceptive processing. *Brain Research*, *1081*, 126–137.
- Condés-Lara, M., Zayas-González, H., Manzano-García, A., Córdova-Quiroz, E., Granados-Mortera, J., García-Cuevas, M., ...

- González-Hernández, A. (2016). Successful pain management with epidural oxytocin. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *22*, 532–534.
- Cregg, R., Anwar, S., & Farquhar-Smith, P. (2013). Persistent postsurgical pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, *7*, 144–152.
- Daniel, M., Weiskopf, R. B., Noorani, M., & Eger, E. (1998). Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by Desflurane and Isoflurane. *Anesthesiology*, *88*, 43–49.
- Dowell, D., Haegerich, T., & Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States. *JAMA*, *65*, 1–49.
- Ejlertsen, E., Andersen, H. B., Eliassen, K., & Mogensen, T. (1992). A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia*, *74*, 495–498.
- González-Hernández, A., Manzano-García, A., Martínez-Lorenzana, G., Tello-García, I. A., Carranza, M., Arámburo, C., & Condés-Lara, M. (2017). Peripheral oxytocin receptors inhibit the nociceptive input signal to spinal dorsal horn wide dynamic range neurons. *Pain*, *158*, 2117–2128.
- Guignard, B. (2006). Monitoring analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *20*, 161–180.
- Kakagia, D. D., Fotiadis, S., Tripsiannis, G., & Tsoutsos, D. (2007). Postoperative analgesic effect of locally infiltrated levobupivacaine in fleur-de-Lys abdominoplasty. *Aesthetic Plastic Surgery*, *31*, 128–132.
- Katz, J., Kavanagh, B. P., Sandler, A. N., Nierenberg, H., Boylan, J. F., Friedlander, M., & Shaw, B. F. (1992). Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*, *77*, 439–446.
- Kundra, S., Singh, R. M., Singh, G., Singh, T., Jarewal, V., & Katyal, S. (2016). Efficacy of magnesium sulphate as an adjunct to ropivacaine in local infiltration for postoperative pain following lower segment caesarean section. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, *10*(4):UC18–UC22.
- Lavand'homme, P., De Kock, M., & Waterloos, H. (2005). Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*, *103*, 813–820.
- Macrae, W. A. (2008). Chronic post-surgical pain: 10 years on. *British Journal of Anaesthesia*, *101*, 77–86.
- Madrazo, I., Franco-Bourland, R. E., León-Meza, V. M., & Mena, I. (1987). Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. *Appl Neurophysiol.*, *50*, 427–431.
- Mameli, S., Pisanu, G. M., Sardo, S., Marchi, A., Pili, A., Carboni, M., ... Agabio, R. (2014). Oxytocin nasal spray in fibromyalgic patients. *Rheumatology International*, *34*, 1047–1052.
- Manzano-García, A., González-Hernández, A., Tello-García, I. A., Martínez-Lorenzana, G., & Condés-Lara, M. (2018). The role of peripheral vasopressin 1A and oxytocin receptors on the subcutaneous vasopressin antinociceptive effects. *European Journal of Pain*, *22*, 511–526.
- Mohamed, S. A., Sayed, D. M., El Sherif, F. A., & Abd El-Rahman, A. M. (2018). Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial. *European Journal of Pain*, *22*, 951–960.
- Nersesyan, Y., Demirkhanyan, L., Cabezas-Bratesco, D., Oakes, V., Kusuda, R., Dawson, T., ... Zakharian, E. (2017). Oxytocin modulates nociception as an agonist of pain-sensing TRPV1. *Cell Reports*, *21*, 1681–1691.
- Niraj, G., Kelkar, A., Jeyapalan, I., Graff-Baker, P., Williams, O., Darbar, A., & Maheshwaran, A. (2011). Powell R. Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery. *Anaesthesia*, *66*, 465–471.
- Ogawa, Y., Iwasaki, K., Shibata, S., Kato, J., Ogawa, S., & Oi, Y. (2006). Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, *18*, 87–95.
- Rash, J. A., Toivonen, K., Robert, M., Nasr-Esfahani, M., Jarrell, J. F., & Campbell, T. S. (2017). Protocol for a placebo-controlled, within-participants crossover trial evaluating the efficacy of intranasal oxytocin to improve pain and function among women with chronic pelvic musculoskeletal pain. *British Medical Journal Open*, *7*, e014909.
- Uchida, S., Kadoi, Y., & Saito, S. (2017). Differences in heart rate variability may be related to the appearance of postoperative pain in patients undergoing breast cancer surgery. *JA Clinical Reports*, *3*, 56.
- Vadivelu, N., Mitra, S., Kodumudi, V., Kaye, A., Schermer, E., & Urman, R. (2014). Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local and Regional Anesthesia*, *7*, 17–22.
- Werner, M. U., & Kongsgaard, U. E. (2014). Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *British Journal of Anaesthesia*, *113*, 1–4.
- White, P. F. (2008). Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Current Opinion in Investigational Drugs*, *9*, 76–82.
- Woolf, C. J., & Chong, M. S. (1993). Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia and Analgesia*, *77*, 362–379.
- Yang, J. (1994). Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine (Phila Pa 1976)*, *19*, 867–871.

**How to cite this article:** Zayas-González H, Hernández AG, Manzano-García A, et al. Effect of local infiltration with oxytocin on hemodynamic response to surgical incision and postoperative pain in patients having open laparoscopic surgery under general anesthesia. *Eur J Pain*. 2019;00:1–8. <https://doi.org/10.1002/ejp.1427>

LETTER TO THE EDITOR

## Successful Pain Management with Epidural Oxytocin

Miguel Condés-Lara,<sup>1</sup> Héctor Zayas-González,<sup>1,2</sup> Alfredo Manzano-García,<sup>1</sup> Estefanía Córdova-Quiroz,<sup>2</sup> Juan Granados-Mortera,<sup>2</sup> Marco García-Cuevas,<sup>2</sup> Julio Morales-Gómez<sup>2</sup> & Abimael González-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México

<sup>2</sup> Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, Salamanca, Guanajuato, México

### Correspondence

A. González-Hernández, Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Boulevard Juriquilla 3001, Querétaro 76230, México.  
Tel/Fax: +52-442-238-1042;  
E-mail: abimaelgh@gmail.com

Received 3 March 2016; revision 22 March 2016; accepted 23 March 2016

doi: 10.1111/cns.12551

Pain is a prevalent symptom experienced by more than 70% of patients with advanced cancer. Although opioid analgesics are recognized as the first-line treatment in moderate to severe cancer pain, patients can develop intolerable adverse effects (e.g., respiratory depression). In this context, the discovery of new compounds to treat pain remains as a key challenge. Recently, oxytocin has emerged as an interesting molecule to induce analgesia [1–4]. Basic research in rodents shows that spinal oxytocin (endogenous or exogenous) induces antinociception [5,6]. Therefore, although a recent Phase I study showed that intrathecal oxytocin failed to modify the pain score to noxious stimuli [3], the potential analgesic effect of this peptide in hypersensitivity states remains unclear. Here, we report two cases of intense chronic pain and its responses to epidural oxytocin-based treatment. Both cases were reviewed and approved by our institutional ethic committee following the ethical standards established in the Declaration of Helsinki and the patients gave their informed consent.

### Patient 1

A 72-year-old female, with a diagnosis of refractory cancer pain secondary to: (1) terminal phase, metastatic uterine cancer, (2) pathological pelvis, and (3) right hip fractures, was admitted to the Emergency Room (ER) at the Hospital. Previously, she had been treated with transdermal buprenorphine (52.5 µg/h) with poor results for pain relief. Physical examination showed a painful palpable mass in the lower abdomen, a shortened left lower limb with external rotation and pain with mobilization. Using the visual analogue scale (VAS), the pain score was 8–9. An epidural catheter was inserted, and a bolus (4 mL) of 0.1% ropivacaine plus 500 µg morphine was given every 12 h. Along with reduction in pain (VAS: 2), a fall in the alert state was elicited

(Richmond Agitation Sedation Scale, RASS: –2). The patient was discharged, and transdermal buprenorphine (52.5 µg/h) was prescribed. Also, as rescue treatment, epidural 0.1% ropivacaine plus 300 µg morphine was prescribed.

One week later, the patient was re-admitted showing signs of generalized deterioration accompanied by data indicating the onset of agonic stage. At this point, we started the pain management with a continuous intravenous (i.v.) infusion of morphine (100 µg/kg). An increase of sedation (RASS –2, –3) and poor analgesic response (VAS: 6–7) was achieved (see Table 1). Under these conditions, 2 international units (1 IU ~ 2 µg) of oxytocin (oxitopisa<sup>®</sup>, PiSA<sup>®</sup> Farmaceutica, Guadalajara, México) plus 0.1% ropivacaine were given (4 mL every 12 h for 24 h). After epidural administration of oxytocin (~20 min), the pain score decreased (VAS: 2) without alterations in the consciousness state (RASS: 0), whereas the cardiovascular parameters were not modified (data not shown). Interestingly, her appetite and interaction with her family was improved. The following day, the patient received epidural morphine (500 µg) plus 0.1% ropivacaine; a similar level of analgesia (VAS: 1–2) accompanied with sedation (RASS: –2, –3) was observed. On the fourth day, the patient was subjected to epidural oxytocin (2 IU); an adequate level of analgesia (VAS: 1–2) without sedation (RASS: 0) was achieved. Social interaction and appetite were also observed. The patient quietly passed away without pain in her home, with her family in attendance.

### Patient 2

An 85-year-old male patient, with diagnosis of refractory cancer pain secondary to: (1) prostate cancer and (2) pathological vertebral and pelvis fractures caused by metastatic bone cancer, was admitted to the ER at the Hospital. The patient presented intense

**Table 1** Values of the visual analogue scale, Richmond Agitation Sedation Scale, Lattinen Index, and the Karnofsky Score in patient 1 obtained before and after intravenous or epidural administration of morphine or oxytocin. Note that after epidural morphine or oxytocin administration, the pain was relieved (measured with VAS and Lattinen Index). It is interesting to note that after oxytocin, the values of VAS and Lattinen Index were similar to treatment with morphine, whereas the RASS score was improved, suggesting that epidural oxytocin exerts an analgesic action without sedation, as observed with morphine

	Schedule treatment/day				
	Day 1 morphine (i.v.)	Day 2 oxytocin (epidural)	Day 3 morphine (epidural)	Day 4 oxytocin (epidural)	Day 5 morphine (epidural)
VAS					
Before	8–9	6–7	5–6	6	5
After	6–7	1–2	1–2	1–2	1–2
RASS					
Before	–1	–2	0	–2	–3
After	–2, –3	0	–2	0	–3
Lattinen index					
Before	18	18	16	16	16
After	16	10	10	10	10
Karnofsky score					
	40	40	40	30	10

i.v., intravenous; RASS, Richmond Agitation Sedation Scale; VAS, Visual Analogue Scale.

low back pain (VAS: 9) accompanied by motor impairment of limbs. Hyperalgesia in the inguinal area (measured with Von Frey filaments) was referred. An epidural catheter was inserted, and treatment was given as follows: the first, third, fifth, and sixth week of treatment, the patient received 2 IU of oxytocin plus 0.1% ropivacaine in 4 mL every 12 h. To track the quality of the analgesia, the patient and his family were instructed to keep a pain diary. The weeks the patient received oxytocin, he reported no pain (VAS: 1–2; RASS: 0). At the weekly follow-up consultations, the relatives reported a good level of social interaction and appetite, with no changes in the vital signs. The hyperalgesia in the inguinal area stayed low. The second and fourth week, the patient received epidural morphine (500 µg) plus 0.1% ropivacaine; a similar level of analgesia (VAS: 1–2) was obtained, but was accompanied by sedation (RASS: –1, –2). From the fifth week, the patient's general condition deteriorated leading to his death at the end of the sixth week of treatment.

Together, these cases suggest that epidural oxytocin is able to induce analgesia in patients with intense chronic pain. Considering that: (1) previous report in dogs showed no substantial neurotoxic effect after intrathecal bolus of oxytocin (11–550 µg) [7]; and (2) recent human phase I preclinical study established the safety of intrathecal administration of this neuropeptide [3], we decided to treat our patients with epidural oxytocin. As oxytocin receptors are expressed at the spinal dorsal horn levels in monkeys [8] and rodents [9], the analgesic effect observed in our patients may be mediated by spinal segmental mechanisms. Nevertheless, the possible involvement of supraspinal mechanisms (due to the leaking in the cerebrospinal fluid) cannot be excluded [10]. While the cellular mechanisms to induce analgesia are still being investigated, the overall oxytocin-induced analgesia was undeniable.

Notably, our patients were more conscious and had better interactions with their relatives and more appetite on the days

they received oxytocin. These responses suggest that their mood was improved. Remarkably, although the performance status (Karnofsky score) in the first patient was not modified, this report constitutes the first evidence in humans showing that epidural oxytocin has a potent analgesic action similar to morphine without its adverse effects. In addition, it is interesting to note that the dose used (2 IU/12 h) was much lower than the one estimated in the Phase I study [3], but the analgesia achieved was similar to that with morphine. These data reinforce the idea that this peptide could play a key role in pain modulation in hypersensitivity states. Furthermore, although we used a commercial oxytocin pharmaceutical formulation instead of oxytocin formulated in preservative-free solution, the risk-to-benefit ratio seemed acceptable. Indeed, as stated in article 37 (Unproven Intervention in Clinical Practice) of the Declaration of Helsinki, we judged that epidural oxytocin could offer our patients the alleviation of their suffering.

To the best of our knowledge, these cases provide the first evidence for the efficacy of spinal oxytocin alleviating intense pain. Certainly, more detailed studies are required to establish unequivocally the analgesic properties of epidural oxytocin, but this report suggests that in addition to analgesia, oxytocin improves the life quality of patients. Undeniably, oxytocin emerges as an outstanding potential medicine for pain management.

## Acknowledgments

We acknowledge Dr. Dorothy D. Pless for revising grammatical aspects of the manuscript. Funding for this study was provided by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT Mexico; Grant No. 164536) and PAPIIT (UNAM Mexico; Grant No. IN200415) to MCL. AMG has a PhD fellowship from the CONACyT (no. 385289).

## Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest. The sponsors had no further role in (1) study design, (2) collection, analysis and

interpretation of data, (3) the writing of the report, and (4) the decision to submit the article for publication.

## References

- Rash JA, Aguirre-Camacho A, Campbell TS. Oxytocin and pain: A systematic review and synthesis of findings. *Clin J Pain* 2014;**30**:453–462.
- González-Hernández A, Rojas-Piloni G, Condés-Lara M. Oxytocin and analgesia: Future trends. *Trends Pharmacol Sci* 2014;**35**:549–551.
- Eisenach JC, Tong C, Curry R. Phase 1 safety assessment of intrathecal oxytocin. *Anesthesiology* 2015;**122**:407–413.
- Goodin BR, Anderson AJB, Freeman EL, et al. Intranasal oxytocin administration is associated with enhanced endogenous pain inhibition and reduced negative mood states. *Clin J Pain* 2015;**31**:757–767.
- Miranda-Cádenas Y, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, et al. Oxytocin and electrical stimulation of the paraventricular hypothalamic nucleus produce antinociceptive effects that are reversed by an oxytocin antagonist. *Pain* 2006;**122**:182–189.
- Martínez-Lorenzana G, Espinoza-López L, Carranza M, et al. PVN electrical stimulation prolongs withdrawal latencies and releases oxytocin in cerebrospinal fluid, plasma, and spinal cord tissue in intact and neuropathic pain. *Pain* 2008;**140**:265–273.
- Yaksh TL, Hobo S, Peters C, et al. Preclinical toxicity screening of intrathecal oxytocin in rats and dogs. *Anesthesiology* 2014;**120**:951–961.
- Schorscher-Petcu A, Dupré A, Tribollet E. Distribution of vasopressin and oxytocin binding sites in the brain and upper spinal cord of the common marmoset. *Neurosci Lett* 2009;**461**:217–222.
- Wrobel L, Schorscher-Petcu A, Dupré A, et al. Distribution and identify of neurons expressing the oxytocin receptor in the mouse spinal cord. *Neurosci Lett* 2011;**945**:49–54.
- Madrazo I, Franco-Bourland RE, León-Meza VM, et al. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: Analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. *Appl Neurophysiol* 1987;**50**:427–431.

LETTER TO THE EDITOR

## Response to Letter to the Editor by Eisenach and Yaksh on “Successful Pain Management with Epidural Oxytocin”

Miguel Condés-Lara,<sup>1</sup> Héctor Zayas-González,<sup>1,2</sup> Alfredo Manzano-García<sup>1</sup> & Abimael González-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México

<sup>2</sup> Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, Guanajuato, México

### Correspondence

A. González-Hernández, Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Boulevard Juriquilla 3001, Querétaro 76230, México.  
Tel/Fax: +52-442-238-1042;  
E-mail: abimaelgh@gmail.com or abimaelgh@comunidad.unam.mx  
Received 1 July 2016; revision 3 July 2016; accepted 28 July 2016

doi: 10.1111/cns.12601

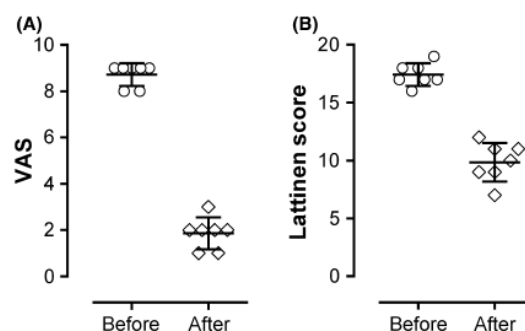
Response to Ethical concerns regarding human study,

We are grateful to Eisenach and Yaksh for their interest on our work [1]. Regarding their letter published in this issue [2], we have well noted their feedback and have some concerns with their comments.

First, we are in agreement in the awareness that in humans exposed to a novel or experimental treatment, researchers need to carefully attend the international and local ethic guidelines and rules of experimentation. For us, this is the case (we have the approval of our IRB, and we have the informed consent of the patients) and we are following those guidelines to continue with our scientific work. In addition, we (and all Editorials Boards) need to understand that in each case, the guidelines also should take into account all the circumstances in which a new treatment could improve a pathological state. Indeed, as stated by Elger and Hoppe [3], “the treatment does not follow a study protocol and if the patient provided informed consent, the physician is not only allowed, but obligated to apply approved (labeled and off-labeled) therapy.” In addition, we followed the four principles of Beauchamp and Childress, which indicate that patient–practitioner relationship should be guided by (1) autonomy, (2) beneficence, (3) nonmaleficence, and (4) justice [4].

Second, as you noticed in our report, although the patients had an adequate level of analgesia with the morphine plus ropivacaine regime, their quality of life was poor, and consequently, it is necessary to keep in mind that analgesia is not the unique factor when quality of life is evaluated. With the standard treatment (morphine plus ropivacaine), our patients presented a poor state of alertness and interaction with their relatives; in addition, the patients started to present serious side effects such as respiratory depression. In this context, it is important to point out that

oxytocin was administered to cancer patients in their terminal state, with a short life expectancy. Significantly, epidural administration of oxytocin plus ropivacaine gave our patients the same level of analgesia and additionally a better level of consciousness that allowed them to interact in a normal way with their relatives. We think that offering such outcome to a terminal patient is not only ethical but a priority.



**Figure 1** Values of visual analogue scale (VAS) (A) and the Lattinen score (B) [6] obtained before and after (~20 min) epidural administration of oxytocin in seven cancer terminal ill patients with severe chronic pain. In all cases, the patients gave their informed consent, and the oxytocin-based treatment was followed after the poor analgesic response obtained with morphine (100 µg; i.v. continuous infusion). The oxytocin was given at dose of 2 IU (~4 µg) plus 0.1% ropivacaine in a volume of 4 mL. The values are expressed in mean ± standard deviation of seven patients.



Third, we are in accord with Eisenach and Yaksh that ropivacaine could play a role in the analgesia of the patients; nevertheless, the dose that we used was smaller than the reported in literature. In addition, it is necessary to give emphasis that the patients had the same level of analgesia in both regimes; it seems unlikely that in both cases the overall analgesia was given only by ropivacaine at subtherapeutic doses. Furthermore, although a mild neurolysis induced by the preservative in the oxytocin could be present, the overall effect observed could not be attributed to this effect. Certainly, the creation of formal guidelines on off-label use is necessary [5]. Indeed, the use of clinical experience with off-label drug use is an essential source for medical research [3] and our report provides strong evidence for the potential analgesic use of oxytocin in humans with severe pain.

Fourth, as noticed in the study, we are aware that larger and more robust-designed studies are necessary to establish unequivocally the analgesic properties of epidural oxytocin. Nevertheless, we think that this kind of short clinical reports is important for the scientific and medical community by providing with preliminary findings of the potential therapeutic use of different analgesic substances (carefully investigated in basic science protocols) and encourage research of such substances worldwide. In this context, we have seven cases

with similar positive results (Figure 1) and we think that we need to share this outcome with the scientific medical community.

Finally, our intention is to contribute to the scientific community with results intended to resolve medical challenges. We understand that our report will not provide a cure of the source of pain; instead, in this specific context, we are trying to provide a better life quality to suffering patients in the terminal states of life taking into account the principle *primum non nocere*. In any case, we appreciate the interest and encourage other biomedical scientific groups of research to continue, amplify, and re-evaluate the use of epidural oxytocin with larger cohorts of patients and other designs of studies. Nevertheless, we continue thinking that for us, it was relevant sharing our first clinical approach of the use of epidural oxytocin in pain to all of the medical community, and we encourage the editorial boards of scientific journals to publish these kinds of papers.

## Acknowledgments

Funding was provided by CONACyT Mexico (Grant No. 164536) and PAPIIT-UNAM (Grant No. IN200415) to MCL. AMG has a PhD fellowship from CONACyT Mexico (#385289).

## References

1. Condés-Lara M, Zayas-González H, Manzano-García A, Córdova-Quiroz E, Guanados-Morera J, García-Cuevas M, Morales-Gómez J, González-Hernández A. Successful pain management with epidural Oxytocin. *CNS Neurosci Ther* 2016;**22**:532–534.
2. Eisenach J, Yaksh T. Ethical concerns regarding human study. *CNS Neurosci Ther* 2016.
3. Elger CE, Hoppe C. Informed consent in off-label use and incapacitated persons. *Epilepsia* 2009;**50**:79–80.
4. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*, 6th edn. New York: Oxford University Press, 2009.
5. Ruble J. Off-label prescribing of medication for pain: Maintaining optimal care at an intersection of law, public policy, and ethics. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012;**26**:146–152.
6. Ceballos A, Cabezudo L, Bovaira M, Fenollosa P, Moro B. Spinal cord stimulation: A possible therapeutic alternative for chronic mesenteric ischaemia. *Pain* 2000;**87**:99–101.